Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2018-13

Thiaméthoxame et insecticide Mainspring X

(also available in English)

Le 15 août 2018

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : Canada.ca/les-pesticides
hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2018-13F (publication imprimée)
H113-9/2018-13F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2018

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Contexte 1
Liste des données exigées précédemment comme conditions d'homologation en vertu de l'article 12 pour l'insecticide Mainspring X 1
Réévaluation et examen spécial du thiaméthoxame 2
Projet de décision d'homologation concernant le thiaméthoxame 3
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 4
Qu'est-ce que le thiaméthoxame? 5
Considérations relatives à la santé 5
Considérations relatives à l'environnement 7
Considérations relatives à la valeur 8
Mesures de réduction des risques 8
Conclusion 9
Prochaines étapes 9
Évaluation scientifique 11
1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations 11
1.1 Description du principe actif 11
1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale 11
1.3 Mode d'emploi 13
1.4 Mode d'action 13
2.0 Méthodes d'analyse 13
2.1 Méthodes d'analyse du principe actif 13
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 13
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 14
3.1 Sommaire toxicologique 14
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 22
3.2 Détermination de la dose aiguë de référence 24
3.3 Détermination de la dose journalière admissible 25
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel 26
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 26
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 27
3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes 29
4.0 Effets sur l'environnement 29
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 29
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 29
4.2.1 Risques pour les espèces terrestres 30
4.2.2 Risques pour les espèces aquatiques 31
5.0 Valeur 31
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 32
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 32
6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 32
7.0 Résumé 33
7.1 Santé et sécurité humaines 33
7.2 Risque environnemental 34

7.3 Valeur 34
8.0 Projet de décision d'homologation 34
Liste des abréviations 35
Annexe I Tableaux et figures 37
Tableau 1 Liste partielle de métabolites du thiaméthoxame 37
Tableau 2 Profil toxicologique du thiaméthoxame technique (CGA 293343) 37
Tableau 3 Profil toxicologique de la préparation commerciale (insecticide Mainspring X) 55
Tableau 4 Valeurs de référence toxicologiques utilisées dans l'évaluation des risques du thiaméthoxame pour la santé humaine 56
Tableau 5 Évaluation des risques pour les préposés M/C/A 57
Tableau 6 Évaluation des risques après traitement : plantes ornementales 58
Tableau 6 Devenir et comportement dans l'environnement 58
Tableau 7 Renseignements sur la toxicité pour les prédateurs et les parasites et évaluation des risques liés au thiaméthoxame, pertinents pour l'évaluation de l'insecticide Mainspring X 58
Références 59

Aperçu

Contexte

Le thiaméthoxame technique (numéro d'homologation 26665) est entièrement homologué au Canada pour une utilisation dans les insecticides sous forme d'appât en gel à des fins de lutte contre les fourmis (catégorie d'utilisation 20, Structures[1]). Les autres utilisations du thiaméthoxame technique et des préparations commerciales connexes sont homologuées sous conditions au Canada pour le traitement des semences, les applications foliaires et les applications au sol[2]. En 2013, une nouvelle utilisation importante sur les plantes non vivrières cultivées en serre (catégorie d'utilisation 6) a été ajoutée pour le thiaméthoxame technique (numéro d'homologation 26665), avec les conditions d'homologation exigées en vertu de l'article 12 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. La préparation commerciale apparentée à cette utilisation est l'insecticide Mainspring X (numéro d'homologation 30901). L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a reçu des renseignements additionnels concernant l'insecticide Mainspring X et les a examinés dans le cadre d'une demande visant à répondre aux conditions d'homologation. Cette nouvelle utilisation importante doit maintenant faire l'objet d'une consultation, conformément à la procédure prévue par l'ancien règlement sur les homologations conditionnelles[3].

Liste des données exigées précédemment comme conditions d'homologation en vertu de l'article 12 pour l'insecticide Mainspring X

Code de données :	8.5
Titre :	Devenir du thiaméthoxame et du produit de transformation clothianidine dans les plantes, y compris les concentrations dans le nectar et le pollen.
Données requises :	Une étude permettant de déterminer la concentration de thiaméthoxame et de clothianidine dans le nectar et le pollen des plantes (étude sur le devenir dans les plantes).

1 On trouvera plus de renseignements sur les catégories d'utilisation à l'adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/titulaires-demandeurs/homologation-nouveaux-produits/serie-categories-utilisation-tableau-codo/definitions-categories-utilisation-pesticides-chimiques-classiques.html.

2 Veuillez consulter le document PRD2017-18, *Thiaméthoxame*, pour connaître les conditions et la proposition liées à ses utilisations comme traitement des semences, et le document PRD2018-14, *Thiaméthoxame, insecticide Actara 25WG, insecticide Actara 240SC et autres préparations commerciales connexes*, pour les conditions et la proposition liées aux applications foliaires et aux applications au sol.

3 Articles 14 et 15 et paragraphe 16(2) du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, abrogé le 30 novembre 2017.

Code de données :	9.2.4.3
Titre :	Étude sur les ruches (en conditions naturelles)
Données requises :	La nouvelle étude doit respecter les lignes directrices actuellement acceptées et tenir compte des préoccupations concernant la toxicité du thiaméthoxame et de ses produits de transformation.

Pour connaître les résultats de l'examen des renseignements fournis afin de respecter les conditions d'homologation susmentionnées, veuillez consulter la section 4.2.1 du présent document.

La préparation commerciale, l'insecticide Mainspring X, contient à la fois du thiaméthoxame et du cyantraniliprole en proportions égales. Pour de plus amples renseignements sur le cyantraniliprole, veuillez consulter le Projet de décision d'homologation PRD2013-09, *Cyantraniliprole* et la Décision homologation RD2013-25, *Cyantraniliprole*.

Réévaluation et examen spécial du thiaméthoxame

La réévaluation du thiaméthoxame afin d'évaluer les risques pour les pollinisateurs a été annoncée en 2012 (Note de réévaluation REV2012-02, *Réévaluation des insecticides de la classe des néonicotinoïdes*). Cette réévaluation a été entreprise afin d'évaluer le risque potentiel pour les pollinisateurs à la lumière des mises à jour internationales du cadre d'évaluation des risques pour les pollinisateurs, y compris les exigences en matière d'information. Les données tirées de la documentation publiée ainsi que les données reçues des titulaires, y compris les renseignements requis (codes de données 8.5 et 9.2.4.3) pour respecter les conditions d'homologation en vertu de l'article 12, ont été prises en compte dans l'évaluation de la réévaluation.

De plus, l'ARLA a annoncé en 2016 la tenue d'un examen spécial visant à évaluer les effets du thiaméthoxame sur les invertébrés aquatiques (Note de réévaluation REV2016-17, *Annonce d'examens spéciaux : Risques environnementaux potentiels pour les invertébrés aquatiques découlant de l'utilisation de la clothianidine et du thiaméthoxame*).

Santé Canada a effectué une évaluation des risques du thiaméthoxame pour les insectes pollinisateurs, ainsi qu'un examen spécial visant à évaluer les effets du thiaméthoxame chez les invertébrés aquatiques. Deux documents ont été publiés, à savoir un Projet de décision de réévaluation et un Projet de décision d'examen spécial :

- PRVD2017-24 : *Thiaméthoxame et préparations commerciales apparentées : Réévaluation de ses effets sur les insectes pollinisateurs*. Ce document résume l'évaluation scientifique concernant les risques potentiels du thiaméthoxame pour les insectes pollinisateurs au Canada, et propose des stratégies de réduction des risques.

- PSRD2018-02 : *Examen spécial des risques posés par la clothianidine pour les invertébrés aquatiques : Projet de décision aux fins de consultation*. Ce document résume l'évaluation scientifique concernant les risques potentiels du thiaméthoxame pour les invertébrés aquatiques au Canada, et propose des stratégies de réduction des risques.

Le profil d'emploi de l'insecticide Mainspring X est touché par ces projets de réévaluation et d'examen spécial; par conséquent, la révocation de certaines utilisations est actuellement proposée. Le maintien de l'homologation de l'insecticide Mainspring X et du principe actif de qualité technique thiaméthoxame pour la catégorie d'utilisation 6 sera assujetti aux résultats des décisions finales concernant la réévaluation et l'examen spécial du thiaméthoxame.

Projet de décision d'homologation concernant le thiaméthoxame

En ce qui concerne l'utilisation du thiaméthoxame sur les plantes non vivrières cultivées en serre, l'ARLA de Santé Canada, en vertu de l'article 8 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, propose l'homologation, pour une durée de trois ans, du principe actif de qualité technique thiaméthoxame et de la préparation commerciale, l'insecticide Mainspring X, à des fins de vente et d'utilisation. Cette consultation est menée en vertu de l'alinéa 28(1)*a*) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles a révélé que le produit a de la valeur et présente un risque acceptable pour la santé humaine et l'environnement lorsqu'il est utilisé conformément aux conditions d'homologation proposées, ce qui comprend des modifications aux étiquettes. Afin de réduire les risques potentiels pour les insectes pollinisateurs et les invertébrés aquatiques, l'ARLA propose de révoquer certaines utilisations et de modifier l'homologation de la préparation commerciale. Le maintien de l'homologation de l'insecticide Mainspring X sera assujetti aux résultats des décisions finales concernant la réévaluation et l'examen spécial du thiaméthoxame.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du thiaméthoxame et de l'insecticide Mainspring X, Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[4]. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation[5] concernant le thiaméthoxame et l'insecticide Mainspring X, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires. En outre, les données d'essai confidentielles citées dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA, située à Ottawa.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation du thiaméthoxame pour le profil d'emploi initial approuvé pour la catégorie d'utilisation 6, tandis que l'Évaluation scientifique ci-jointe et les tableaux de l'annexe I fournissent des renseignements techniques détaillés sur l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement, et de la valeur du produit technique thiaméthoxame et de l'insecticide Mainspring X. Conformément à l'alinéa 28(1)*a*) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, Santé Canada consulte le public concernant la nouvelle utilisation majeure de ces produits sur les plantes non vivrières cultivées en serre. Pour des précisions sur l'information présentée dans cet aperçu, veuillez vous reporter à l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

---

4 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

5 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Période de validité des homologations conditionnelles

Afin de mener à bien les consultations, la période de validité de l'insecticide Mainspring X a été prolongée jusqu'au 31 décembre 2020. Cette prolongation concerne également l'utilisation du produit technique thiaméthoxame (numéro d'homologation 26665) pour la catégorie d'utilisation 6. Cette prolongation a été accordée en vertu du paragraphe 14(7)[6] de l'ancien *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA), afin de permettre la consultation sur le Projet de décision d'homologation de ce produit.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux futures générations ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées[7]. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[8] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques. Lorsque des décisions découlant d'un examen spécial ou d'une réévaluation ont une incidence sur l'homologation d'un produit, la date d'entrée en vigueur de la modification ou de la révocation peut également être reportée tant qu'il n'existe pas de solution de rechange convenable et que le risque est acceptable pendant cette période[9].

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions sur les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour en savoir davantage sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la page Pesticides de Canada.ca.

---

6 DORS/2017-91, article 11.

7 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

8 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

9 Paragraphe 21(3) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Qu'est-ce que le thiaméthoxame?

Le thiaméthoxame est l'un des principes actifs de la préparation commerciale, l'insecticide Mainspring X. L'insecticide Mainspring X est appliqué en pulvérisation foliaire ou par mouillage du sol, et il permet de supprimer ou de réprimer les insectes ravageurs (énumérés sur l'étiquette) sur les plantes ornementales cultivées en serre. Le thiaméthoxame est absorbé à la surface des feuilles et agit sur le système de translocation de la plante, exposant ainsi les insectes par contact et ingestion. L'insecticide Mainspring X contient également le principe actif cyantraniliprole, un insecticide qui appartient au groupe de mode d'action 28.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du thiaméthoxame peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que l'insecticide Mainspring X, qui contient du thiaméthoxame, nuise à la santé s'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une exposition au thiaméthoxame peut se produire par l'alimentation (nourriture et eau) ou lors de la manipulation ou de l'application du produit. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : les doses n'ayant aucun effet sur la santé et les doses auxquelles les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines qui sont les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à une substance chimique donnée et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent davantage) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits antiparasitaires sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, le principe actif de qualité technique thiaméthoxame présentait une toxicité aiguë modérée par voie orale et une toxicité faible par voie cutanée et par inhalation. Il présentait une irritation minime pour les yeux, il n'était pas irritant pour la peau et ne causait pas de réaction allergique cutanée. Sur la base de ces résultats, les mots-indicateurs et la mise en garde « AVERTISSEMENT – POISON » doivent figurer sur l'étiquette.

L'insecticide Mainspring X présentait une faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et par inhalation. Il présentait une irritation minime pour les yeux, il n'était pas irritant pour la peau et ne causait pas de réaction allergique cutanée.

Les effets sur la santé des animaux ayant reçu des doses répétées de thiaméthoxame sur de longues périodes comprenaient des effets sur le foie, les reins, les testicules et le système nerveux. Rien n'indique que le thiaméthoxame ait endommagé le matériel génétique ni qu'il ait

causé de cancer chez le rat. Le thiaméthoxame a produit des tumeurs hépatiques chez la souris; toutefois, on ne s'attend pas à ce que le processus de formation des tumeurs se produise chez les humains en raison des différences de métabolisme. Dans des essais de toxicité pour la reproduction animale, des effets indésirables sur le sperme et les testicules des descendants ont été observés à des doses qui n'avaient pas d'effets sur la santé des mères, ce qui indique que les jeunes étaient plus sensibles au thiaméthoxame que les adultes. Dans d'autres études où l'on avait administré du thiaméthoxame à des animaux gravides, on a observé une réduction du poids du cerveau et des changements dans la morphométrie du cerveau chez les descendants à des doses qui produisaient des effets minimes chez les mères, ce qui indique encore une fois la sensibilité des jeunes. L'évaluation des risques offre une protection contre les effets du thiaméthoxame en garantissant que les doses auxquelles les humains sont exposés sont bien inférieures aux doses les plus faibles qui produisent ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Risques professionnels liés à la manipulation de l'insecticide Mainspring X

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque l'insecticide Mainspring X est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette proposée, laquelle comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui mélangent et chargent l'insecticide Mainspring X et qui l'appliquent comme traitement foliaire ou au sol ainsi que les travailleurs qui retournent dans les serres et les pépinières traitées peuvent entrer en contact direct avec des résidus de thiaméthoxame sur la peau ou par inhalation. Par conséquent, l'étiquette doit préciser que quiconque mélange et charge du thiaméthoxame doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des gants à l'épreuve des produits chimiques, des chaussettes et des bottes, ainsi que des lunettes de sécurité. Les travailleurs qui appliquent le thiaméthoxame doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des chaussettes et des bottes. Il faut également porter des gants à l'épreuve des produits chimiques lorsqu'on applique ce produit à l'aide d'un équipement manuel. Compte tenu de ces mises en garde figurant sur les étiquettes, des mesures de précaution et de la durée de l'exposition des préposés qui manipulent le produit, l'ARLA a conclu que les risques pour ces personnes ne sont pas préoccupants.

En ce qui concerne les non-utilisateurs, on s'attend à ce que l'exposition soit beaucoup moins importante que chez les travailleurs et elle est jugée négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque le thiaméthoxame est introduit dans l'environnement?

Il n'a pas été démontré que les risques pour les insectes pollinisateurs dus à l'utilisation en serre du thiaméthoxame sont acceptables pour les plantes qui attirent les abeilles et qui seront plantées à l'extérieur. Par conséquent, des mesures d'atténuation, y compris la révocation de certaines utilisations, ont été proposées.

Il a été démontré que le risque que représente, pour les invertébrés aquatiques, l'utilisation du thiaméthoxame en serre est acceptable, compte tenu des mesures d'atténuation proposées qui limitent les rejets des eaux usées dans les habitats aquatiques.

Des renseignements sur le devenir et l'écotoxicité du thiaméthoxame figurent dans les documents PRVD2017-24 (*Thiaméthoxame et préparations commerciales apparentées : Réévaluation de ses effets sur les insectes pollinisateurs*), PSRD2018-02 (*Examen spécial des risques posés par la clothianidine pour les invertébrés aquatiques : Projet de décision aux fins de consultation*) et ERC2007-01, *Thiaméthoxame*, qui comprennent des tableaux pertinents.

La préparation commerciale, l'insecticide Mainspring X, qui contient du thiaméthoxame a été homologuée sous réserve de conditions pour certaines cultures non vivrières de serre, comme les plantes ornementales. Bien que la plupart des espèces terrestres extérieures non ciblées ne devraient pas être exposées au thiaméthoxame à la suite de son utilisation en serre, il existe une probabilité d'exposition pour les insectes pollinisateurs et les autres arthropodes utiles. Dans le cas des insectes pollinisateurs, il y a une probabilité d'exposition lorsque les plantes sont traitées en serre et que des abeilles sont utilisées dans la production en serre. Il existe également une probabilité d'exposition par voie orale pour les abeilles si des plantes qui attirent les abeilles sont traitées avec du thiaméthoxame en serre, et ensuite plantées à l'extérieur, car des résidus peuvent subsister dans le pollen ou le nectar. En ce qui concerne les autres arthropodes utiles, la principale voie d'exposition serait les insectes utilisés dans la production en serre. Par conséquent, le risque potentiel de l'insecticide Mainspring X dans ces scénarios d'exposition a été évalué.

L'ARLA a récemment terminé une réévaluation des risques potentiels posés par le thiaméthoxame pour les insectes pollinisateurs (PRVD2017-24). Dans cette réévaluation, on a tenu compte du profil d'emploi actuel du thiaméthoxame (y compris de l'insecticide Mainspring X) et on a utilisé les méthodes d'évaluation des risques en vigueur. Par conséquent, tout au long du présent document de consultation, les effets potentiels et les mesures d'atténuation proposées pour les insectes pollinisateurs feront référence au document PRVD2017-24. De plus, les renseignements relatifs à la toxicité du thiaméthoxame pour d'autres arthropodes utiles feront référence au document ERC2007-01.

Le thiaméthoxame présente un risque potentiel pour les abeilles et d'autres insectes utiles. Veuillez vous reporter à l'évaluation la plus récente (PRVD2017-24) qui traite du risque potentiel pour les insectes pollinisateurs lié à l'utilisation de l'insecticide Mainspring X. Ce document présente également les mesures d'atténuation proposées. Dans ce document, l'ARLA

proposait de restreindre les utilisations en serre, notamment de révoquer certaines utilisations consistant à cultiver en serre et à planter à l'extérieur des cultures qui attirent les abeilles. Dans le cas des autres arthropodes utiles, des mises en garde doivent figurer sur l'étiquette afin d'informer les utilisateurs du risque potentiel.

Bien qu'il existe une certaine probabilité d'exposition des espèces aquatiques aux effluents de serre, des mesures d'atténuation appropriées limiteraient le rejet des eaux usées vers les habitats aquatiques et permettraient d'atténuer le risque potentiel (PSRD2018-02).

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de l'insecticide Mainspring X?

L'insecticide Mainspring X permet de supprimer ou de réprimer une variété d'insectes ravageurs sur les plantes ornementales de serre.

L'insecticide Mainspring X permet de supprimer ou de réprimer les pucerons, les cochenilles farineuses, les cochenilles des agrumes et les aleurodes lorsqu'il est appliqué sur le feuillage des plantes ornementales cultivées en serre. Lorsqu'il est appliqué par mouillage du sol sur les plantes ornementales de serre, il cible ces ravageurs, ainsi que les mineuses diptères des feuilles et les thrips. Ces insectes sont des ravageurs répandus dans l'industrie des plantes ornementales de serre. Le thiaméthoxame offre un nouveau mode d'action contre les mineuses diptères des feuilles, les cochenilles farineuses et les thrips sur les plantes ornementales de serre. Par conséquent, l'insecticide Mainspring X aide à la gestion de la résistance de ces combinaisons culture-ravageur et représentes un nouvel outil de lutte antiparasitaire dans la production de plantes ornementales de serre.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes qui figurent sur le contenant des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Comme les travailleurs peuvent entrer en contact direct avec le thiaméthoxame par la peau ou par inhalation du brouillard de pulvérisation, quiconque mélange et charge du thiaméthoxame et effectue des activités de nettoyage et de réparation doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des gants à l'épreuve des produits chimiques, des chaussettes et des bottes, et des lunettes de sécurité. Pendant l'application, les travailleurs doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des chaussettes et des bottes. Des gants à l'épreuve des produits chimiques doivent également être portés lors de l'application de ce produit à l'aide d'un équipement

manuel. L'application foliaire de l'insecticide Mainspring X sur les plantes de serre destinées à la vente de fleurs coupées n'est pas permise.

Environnement

À la suite de la réévaluation du thiaméthoxame axée sur les insectes pollinisateurs et de son examen spécial axé sur les invertébrés aquatiques, l'ARLA propose que des mesures supplémentaires visant à atténuer les risques figurent sur les étiquettes des produits. Voir les documents ci-dessous pour de plus amples renseignements[10].

- Mesures visant à protéger les insectes pollinisateurs, décrites dans le document PRVD2017-24, *Thiaméthoxame et préparations commerciales apparentées : Réévaluation de ses effets sur les insectes pollinisateurs.*
- Mesures visant à protéger les invertébrés aquatiques, décrites dans le document PSRD2018-02, *Examen spécial des risques posés par la clothianidine pour les invertébrés aquatiques : Projet de décision aux fins de consultation.*

Les mesures de réduction des risques et les autres conditions d'homologation proposées à la suite de l'évaluation de la réévaluation des risques pour les insectes pollinisateurs et de l'examen spécial s'appliqueront à la préparation commerciale, l'insecticide Mainspring X. En ce qui concerne les autres arthropodes utiles employés dans la production en serre, des mises en garde doivent figurer sur les étiquettes afin d'informer les utilisateurs du risque potentiel.

Conclusion

Les conditions d'homologation concernant la présentation des renseignements supplémentaires exigés en vertu de l'article 12 de la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour le thiaméthoxame et l'insecticide Mainspring X ont été remplies. Afin de tenir compte des risques potentiels pour les insectes pollinisateurs et les invertébrés aquatiques, l'ARLA a proposé des modifications à l'homologation des préparations commerciales, ainsi que la révocation de certaines utilisations.

En vertu de l'article 8 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA de Santé Canada propose d'homologuer pour une durée de trois ans, à des fins de vente et d'utilisation, le thiaméthoxame technique (numéro d'homologation 27445) et l'insecticide Mainspring X (numéro d'homologation 30901). Le maintien de l'homologation de l'utilisation du thiaméthoxame pour la catégorie d'utilisation 6 est assujetti aux résultats finaux de l'examen spécial des risques pour les invertébrés aquatiques, et de la décision finale de la réévaluation des risques pour les insectes pollinisateurs.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du thiaméthoxame et de l'insecticide Mainspring X, Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en

---

10 https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations.html.

réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 90 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation du thiaméthoxame et de l'insecticide Mainspring X, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires.

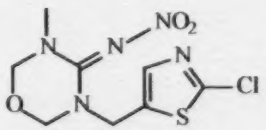
En outre, les données d'essai confidentielles citées dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA, située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Thiaméthoxame

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description du principe actif

Principe actif	Thiaméthoxame
Fonction	Insecticide
Nom chimique	
1. **Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)**	(*NE*)-*N*-[3-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]-5-méthyl-1,3,5-oxadiazinan-4-ylidène]nitramide
2. **Chemical Abstracts Service (CAS)**	3-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]-5-méthyl-*N*-nitro-1,3,5-oxadiazinan-4-imine
Numéro CAS	153719-23-4
Formule moléculaire	$C_8H_{10}ClN_5O_3S$
Masse moléculaire	291,7
Formule développée	
Pureté du principe actif	99,1 %

1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale

Produit de qualité technique : Thiaméthoxame technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre fine, blanc cassé
Odeur	Inodore
Plage de fusion	139,1 °C
Point ou plage d'ébullition	Sans objet. Le produit est un solide.
Masse volumique	$1,57 \times 10^3$ kg/m^3
Pression de vapeur à 20 °C	$2,7 \times 10^{-9}$ Pa

Propriété	Résultat
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	Pas d'absorption notable aux longueurs d'onde supérieures à 300 nm dans des solutions neutres, acides et basiques
Solubilité dans l'eau à 20 °C	4,1 g/L
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	Solvant — Solubilité (g/100 ml) dichlorométhane — 11 acétone — 4,8 méthanol — 1,3 acétate d'éthyle — 0,7 toluène — 0,068 octanol — 0,062 hexane — < 0, 0001
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (K_{oc})	log K_{oc} = -0,13 ± 0,0017 à 25 °C
Constante de dissociation	Aucune dissociation dans la plage de pH de 2 à 12.
Stabilité (température, métaux)	Aucun effet thermique (pic) observé, de la température ambiante au point de fusion de la substance. Le principe actif de qualité technique ne subit aucun changement lorsqu'il est mis en contact avec du métal (acier inoxydable, acier moulé, étain et aluminium) ou des ions métalliques (Zn+2, Al+3, Cu+2 et Fe+2).

Préparation commerciale : Insecticide Mainspring X

Propriété	Résultat
Couleur	Beige brun
Odeur	Odeur faible de loam
État physique	Solide
Type de formulation	Granulés mouillables
Concentration selon l'étiquette	20 % de thiaméthoxame 20 % de cyantraniliprole
Description du contenant	Bidon ou bac-citerne en plastique, polyéthylène de haute densité; sac en papier
Masse volumique	0,557 g/ml (masse volumique apparente)
pH en dispersion aqueuse à 1 %	9,5
Potentiel oxydant ou réducteur	Substance non oxydante

Propriété	Résultat
Stabilité à l'entreposage	Stable à l'entreposage dans des contenants en polyéthylène de haute densité ou en polyéthylène, et dans des sacs en plastique ou en papier contrecollé à 54 °C pendant 14 jours, et dans des contenants en polyéthylène de haute densité à 20 °C pendant un an.
Caractéristiques de corrosion	N'est pas corrosif pour les contenants en polyéthylène de haute densité, l'acier inoxydable, les tôles d'acier, les tôles d'acier galvanisé ou le fer blanc.
Explosibilité	Non explosif

1.3 Mode d'emploi

L'application foliaire de l'insecticide Mainspring X sur les plantes ornementales de serre permet de supprimer les pucerons, les cochenilles farineuses et les cochenilles des agrumes, et de réprimer les aleurodes à une concentration de 37,5 à 75 g de produit/100 L d'eau, avec un volume de pulvérisation maximal de 1 000 L/ha, un maximum de deux traitements et un intervalle entre les applications d'au moins 14 jours.

Les applications par mouillage du sol des plantes ornementales de serre permettent de supprimer les pucerons (y compris les pucerons des racines), les larves de la mineuse diptère des feuilles, les cochenilles farineuses, les cochenilles des agrumes et les aleurodes, et pour réprimer les thrips à raison d'une seule application de 50 à 75 g de produit/100 L d'eau.

1.4 Mode d'action

Le thiaméthoxame est un insecticide néonicotinoïde qui est classé par l'Insecticide Resistance Action Committee dans le groupe de mode d'action 4A. Il cible les nerfs des insectes et agit comme un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Le thiaméthoxame est surtout actif par ingestion. Il est mobile dans le xylème des plantes, démontrant une activité générale par absorption racinaire, mais il est actif de façon translaminaire seulement par application foliaire.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse du principe actif

Les méthodes présentées pour l'analyse du principe actif et des impuretés dans le produit technique ont été validées et jugées acceptables aux fins de la détermination des doses.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

La méthode fournie pour l'analyse du principe actif dans la formulation a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

Le thiaméthoxame, un insecticide à large spectre contenant de la nitroguanidine, appartient aux pesticides de la classe des néonicotinoïdes. Il exerce son mode d'action en interférant avec les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine du système nerveux de l'insecte. Le thiaméthoxame a une affinité plus faible pour les récepteurs nicotiniques des vertébrés que ceux des insectes. Un examen détaillé de la base de données toxicologiques sur le thiaméthoxame a été effectué. Cette base de données est complète et comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. En outre, une série d'études spéciales ont été menées pour étudier l'étiologie des tumeurs hépatiques dans l'étude d'oncogénicité chez la souris. Les études contenues dans la base de données ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai reconnus à l'échelle mondiale et aux bonnes pratiques de laboratoire. La qualité scientifique des données est élevée et la base de données est jugée adéquate en vue de caractériser les dangers potentiels pour la santé associés au thiaméthoxame.

Des études toxicocinétiques ont été menées chez le rat et la souris avec du thiaméthoxame radiomarqué avec du ^{14}C, soit le noyau oxadiazine ou thiazole, administré principalement par le régime alimentaire ou par gavage à diverses doses et pour différentes durées. Ces études comprenaient également des études comparatives du métabolisme chez le rat et la souris, et elles ont examiné les profils des métabolites sanguins chez les deux espèces à la suite de l'administration de dose prolongée par le régime alimentaire.

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du thiaméthoxame étaient indépendants du sexe, de la dose, du prétraitement et de la position du radiomarqueur. Chez le rat et la souris, le thiaméthoxame était rapidement absorbé et éliminé. Les concentrations de radioactivité dans le sang culminaient entre une et six heures après l'administration chez le rat et après 0,5 heure chez la souris. Les demi-vies d'élimination de la radioactivité dans le sang étaient de 3 et 4 heures chez le rat et la souris, respectivement. Chez la souris, environ 72 % de la dose administrée (DA) a été éliminée dans l'urine et 19 % dans les selles. Chez le rat, > 84 % de la DA a été éliminée dans l'urine et ≤ 6 % dans les selles. L'élimination par l'air expiré était négligeable chez les deux espèces.

La radioactivité était largement distribuée dans les tissus, les concentrations les plus élevées chez le rat ayant été détectées dans les muscles squelettiques dans les 8 heures suivant l'administration de la dose. Les résidus dans les tissus chez le rat 7 jours après l'administration de la dose étaient très faibles (moins de 1 % de la DA), les quantités les plus élevées ayant été détectées dans le foie. Chez la souris, les résidus les plus élevés dans les tissus, 72 heures après l'administration de la dose, ont été trouvés dans le foie, alors que la radioactivité corporelle totale était inférieure à 1 % de la DA.

Les principales voies de la métabolisation du thiaméthoxame chez le rat et la souris sont soit la perte oxydative du noyau oxadiazine pour former le métabolite CGA322704 (également connu sous le nom de clothianidine), soit la N-déméthylation oxydative pour former le métabolite CGA330050. La métabolisation de ces deux métabolites entraîne la formation de

l'autre métabolite majeur, le CGA265307. Le thiaméthoxame non modifié était le principal composant des extraits sanguins (78 % chez la souris, 82 % chez le rat). Chez la souris, le CGA322704, le CGA265307 et le CGA330050 étaient détectés dans le sang à des niveaux comparables (10 à 15 %). Chez le rat, le CGA322704 a été détecté dans le sang (16 %) avec seulement des traces de CGA265307 (0,3 %). Le CGA330050 n'a pas été détecté dans le sang chez le rat. Seuls trois métabolites urinaires représentaient plus de 1 % de la DA chez le rat. Le thiaméthoxame non modifié représentait 69 à 83 % de la DA chez le rat (31 à 44 % chez la souris); le CGA322704 était le principal métabolite urinaire chez le rat (5 à 13 % de la DA) et chez la souris (8 à 12 %). Le CGA265307 représentait $\leq$ 2 % de la DA chez le rat et 9 à 18 % de la DA chez la souris. Les résultats de l'identification des principaux métabolites chez le rat et la souris sont présentés au tableau 1 de l'annexe I.

Les concentrations du métabolite CGA265307 étaient environ 22 fois plus élevées dans le plasma de la souris que dans celui du rat après une semaine d'administration du thiaméthoxame par le régime alimentaire. Après 10 semaines d'administration, la concentration de CGA265307 dans le plasma de la souris avait augmenté d'environ 3,6 fois par rapport à celle qui avait été enregistrée après une semaine d'administration par voie alimentaire, ce qui laisse supposer une induction de voies métaboliques, alors que dans le plasma du rat, elle avait diminué lorsque l'administration durait plus longtemps. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de CGA265307 étaient jusqu'à 140 fois plus élevées chez la souris que chez le rat. La différence entre les concentrations plasmatiques de CGA330050 chez le rat et la souris a été jusqu'à 15 fois plus élevée dans le plasma de la souris au cours de la période d'administration de 10 semaines. La principale différence entre le métabolisme chez le rat et la souris peut contribuer aux différences de toxicité à long terme.

Des études in vitro avec des fractions hépatiques obtenues à partir de préparations de tissu de rat, de souris et d'humain ont révélé que, selon la voie métabolique en cause (soit par la perte oxydative du noyau oxadiazine pour former du CGA322704 ou par N-déméthylation oxydative pour former du CGA330050), les taux métaboliques dans le foie de la souris étaient 54 fois (via le CGA322704) et 87 fois (via le CGA330050) plus élevés que ceux dans le foie du rat, et 371 fois et 238 fois plus élevés, respectivement, que ceux dans le foie humain.

Dans les études sur la toxicité aiguë, le thiaméthoxame technique était légèrement toxique pour le rat et modérément toxique pour la souris par voie orale et présentait une faible toxicité pour le rat par voie cutanée et par inhalation. Le thiaméthoxame présentait une irritation minimale pour les yeux du lapin et n'était pas un irritant cutané pour le lapin. Il n'était pas un sensibilisant lors du test de maximisation chez les cobayes. Le métabolite CGA322704 présentait une faible toxicité aiguë chez le rat par voie orale.

L'insecticide Mainspring X présentait une faible toxicité aiguë chez le rat par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Il était très peu irritant pour les yeux et non irritant pour la peau des lapins, et on ne s'attend pas à ce qu'il soit un sensibilisant cutané, d'après les essais effectués sur des cobayes avec le test de Buehler.

Dans les études exigées de toxicité par le régime alimentaire à doses répétées de courte à longue durée, les principaux organes cibles de la toxicité du thiaméthoxame étaient les reins (rats), le

foie (rats, souris, chiens) et les testicules (chiens). Les rats mâles étaient plus sensibles que les rats femelles aux effets du thiaméthoxame sur les reins. Les effets sur cet organe comprenaient une modification hyaline de l'épithélium tubulaire rénal, une prolifération basophile des tubules rénaux, une dilatation du bassinet du rein et une augmentation du poids de l'organe. La modification hyaline observée dans les tubules convolutés proximaux des reins des rats mâles a été attribuée à l'accumulation d'alpha 2u-globuline, une protéine propre aux rats mâles. Les résultats de l'analyse immunohistochimique des tissus de rein prélevés chez les rats après administration de doses de thiaméthoxame par le régime alimentaire de courte à longue durée ont révélé une plus grande accumulation d'alpha 2u-globuline dans les reins des rats mâles. De tels résultats n'ont pas été observés chez les femelles auxquelles on avait administré du thiaméthoxame ou chez les animaux témoins des deux sexes. Cependant, il convient de noter que la modification hyaline, consistant en gouttelettes éosinophiles dans le cytoplasme des tubules convolutés proximaux, a été observée chez une femelle de la génération F_1 à dose élevée dans l'une des études de reprotoxicité par le régime alimentaire chez deux générations de rats. En outre, d'autres cas de toxicité rénale ont été observés chez les rats femelles dans les études par voie alimentaire à doses répétées, y compris des lésions tubulaires chroniques et la néphrocalcinose.

Une toxicité hépatique, sous forme d'hypertrophie hépatocellulaire, d'augmentation du poids du foie et de modifications associées aux paramètres biochimiques cliniques, a également été observée chez le rat, mais ces altérations ont été constatées à des doses plus élevées que celles produisant une toxicité rénale. Chez la souris, la pathologie hépatique comprenait l'hypertrophie hépatocellulaire, la nécrose d'hépatocytes uniques, l'infiltration lymphocytaire, la pigmentation des cellules de Kupffer et l'hyperplasie. Les souris mâles étaient légèrement plus sensibles que les femelles à la toxicité hépatique. Chez le chien, on a noté une accumulation de pigments dans les cellules hépatiques de Kupffer ainsi que des changements dans les paramètres biochimiques cliniques du foie.

Chez le chien, les effets testiculaires étaient notables à la suite de l'administration répétée de doses par voie alimentaire. Dans l'étude de toxicité de 90 jours, il a fallu, en raison d'une diminution importante de la consommation alimentaire et une perte de poids corporel concomitante à la dose la plus élevée, cesser le traitement pendant 7 jours puis reprendre avec l'administration d'une dose plus faible. Les animaux de ce groupe présentaient une diminution du poids des testicules, une réduction de la spermatogenèse et la présence minimale à modérée de cellules spermatiques géantes dans les testicules. L'atrophie des tubules séminifères a été observée chez un mâle ayant reçu la dose élevée. Une atrophie des tubules séminifères et une diminution du poids des testicules ont également été constatées à une dose plus faible chez les chiens mâles après une exposition au thiaméthoxame pendant 12 mois.

En plus des effets sur les reins, le foie et les testicules mentionnés ci-dessus, des changements dans d'autres organes ont été notés à des doses plus élevées à la suite de l'administration répétée de doses par voie alimentaire. Il s'agit notamment d'une diminution du poids des ovaires et de l'atrophie ovarienne chez la souris dans l'étude de toxicité de 90 jours et d'une diminution du poids des ovaires associée à un retard de maturation des ovaires chez le chien dans l'étude de toxicité de 90 jours. Une augmentation du poids des surrénales et de la thyroïde a également été observée aux doses plus élevées dans les études à doses répétées chez le rat.

Une étude de toxicité cutanée à doses répétées chez le rat a révélé une toxicité générale (effets sur le foie et les reins) qui correspondait à celle recensée dans les études de toxicité orale chez le rat. À la dose la plus élevée, on a observé des lésions tubulaires chroniques dans les reins chez les femelles, alors que chez les mâles, les effets sur les reins consistaient en une modification hyaline des tubules rénaux. À la dose tout juste inférieure à celle-ci, une toxicité hépatique a été constatée seulement chez les femelles. Ces résultats démontraient que les femelles étaient plus sensibles que les mâles après l'administration par voie cutanée.

Aucun signe de génotoxicité n'a été relevé dans une batterie d'études de génotoxicité in vitro et in vivo menées avec le thiaméthoxame. Aucun signe d'oncogénicité n'a été observé après l'administration répétée à long terme par le régime alimentaire chez le rat. Cependant, le poids corporel n'a pas été touché chez les mâles traités au thiaméthoxame dans l'étude à long terme chez le rat, ce qui indique que les animaux auraient pu tolérer des doses plus élevées. Malgré cela, on a constaté des signes de toxicité générale chez les mâles qui comprenaient une néphropathie chronique et une infiltration lymphocytaire dans les reins. Une diminution de la prise de poids corporel, des lésions tubulaires chroniques dans les reins et des foyers d'altération cellulaire dans le foie a été observée chez les femelles à des doses plus élevées.

Chez la souris, l'administration de dose par le régime alimentaire à long terme a entraîné une fréquence accrue de tumeurs bénignes et malignes du foie, tant chez les mâles que chez les femelles. La fréquence des adénomes hépatocellulaires a augmenté ($p < 0,01$, par paire) chez les deux sexes aux deux doses les plus élevées. Une augmentation ($p < 0,05$) a également été notée chez les femelles à la dose tout juste inférieure à celle-ci. À cette même dose, la fréquence des adénomes chez les mâles était plus élevée que chez les témoins concurrents. Cependant, elle n'était pas statistiquement différente de celle des témoins concurrents et se situait dans la plage des données historiques se rapportant aux témoins. En ce qui concerne les carcinomes hépatocellulaires, la fréquence avait augmenté ($p < 0,01$) chez les deux sexes à la dose la plus élevée. À la dose tout juste inférieure à celle-ci, la fréquence des carcinomes a augmenté ($p < 0,05$) chez les mâles, mais se situait dans la plage des contrôles historiques, tandis que la fréquence chez les femelles à cette dose, bien que ne présentant pas une différence statistiquement significative par rapport à celle des témoins concurrents, se trouvait à l'extérieur de la plage supérieure des données historiques se rapportant aux témoins. La fréquence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les deux sexes était significativement élevée ($p < 0,01$) aux deux doses les plus élevées. Il n'y avait pas de données historiques se rapportant aux témoins historiques pour les fréquences combinées. À la dose tout juste inférieure à celle-ci, la fréquence combinée chez les femelles avait augmenté de façon significative ($p < 0,05$); la fréquence chez les mâles à cette dose était légèrement plus élevée que chez les témoins concurrents, mais elle n'était pas statistiquement significative. Chez les femelles, l'augmentation était en grande partie attribuable aux adénomes, car aucun carcinome n'a été observé à cette dose. Le traitement au thiaméthoxame a entraîné une augmentation du nombre d'animaux atteints de tumeurs hépatiques multiples. Cependant, les tumeurs n'ont pas eu d'impact sur la survie du groupe. Les résultats de cette étude indiquent que le thiaméthoxame produisait des tumeurs hépatiques seulement à des doses entraînant des signes manifestes de toxicité hépatique.

Il a été suggéré que le thiaméthoxame produit des tumeurs hépatiques chez la souris en raison de la cytotoxicité et de la mort cellulaire, suivies d'une augmentation des taux de réplication cellulaire et, finalement, de la production de tumeurs. Une série d'études spéciales ont été menées pour étudier l'étiologie des tumeurs hépatiques chez la souris. Ces études comprenaient une étude du métabolisme différentiel chez la souris et le rat, ainsi qu'une comparaison in vitro du métabolisme du thiaméthoxame par des préparations microsomales de foie de souris, de rat et d'humain (effet décrit ci-dessus). Les études ont également porté sur les changements histologiques et biochimiques chez la souris et le rat. Les recherches comprenaient l'administration par voie alimentaire à des rats et à des souris pendant diverses durées allant jusqu'à 50 semaines, avec des doses correspondant aux doses tumorigènes chez la souris. Chez cette espèce également, la diminution du cholestérol a été identifiée comme un indicateur précoce de perturbation hépatique, survenant dès le 7^{e} jour, sur la base des études de toxicité par le régime alimentaire. À la lumière de ces résultats, une étude comparative de l'hépatotoxicité chez les souris sevrées et les souris adultes après 7 jours d'exposition par le régime alimentaire a également été présentée, et dans cette étude on avait examiné la sensibilité des souris sevrées et des adultes aux effets de réduction du cholestérol dus au thiaméthoxame. L'hépatotoxicité comparée des principaux métabolites (CGA322704, CGA265307 et CGA330050) avec le thiaméthoxame, a également été examinée dans des études de toxicité par le régime alimentaire chez le rat et la souris.

Les résultats de cette série d'études spéciales ont montré un effet évident de la dose et de la durée du traitement au thiaméthoxame sur les changements hépatiques chez la souris, sous forme d'une séquence d'événements allant de la perturbation de l'homéostasie cellulaire à l'hépatotoxicité, la létalité hépatocellulaire et la prolifération cellulaire compensatoire. Les effets observés chez la souris au début du traitement comprenaient une réduction du cholestérol et des protéines sériques (après une semaine d'administration par voie alimentaire) et une augmentation de l'alanine aminotransférase (après 10 semaines d'administration par voie alimentaire). L'hypertrophie hépatocellulaire, la nécrose et l'apoptose ont été constatées chez la souris à partir de la 10^{e} semaine, tandis que l'infiltration cellulaire inflammatoire et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase ont été observées à la 20^{e} semaine. Une augmentation de l'indice mitotique a été notée chez la souris après 40 semaines d'administration par voie alimentaire. À des doses plus élevées chez la souris, on a observé une augmentation de la concentration hépatique moyenne de glutathion réduit et oxydé. Le traitement par thiaméthoxame chez la souris a entraîné une augmentation de l'activité de la γ-glutamylcystéine synthétase hépatique et de la glutathion S-transférase hépatique. Ainsi, le thiaméthoxame peut être considéré comme un inducteur modéré des enzymes métabolisateurs xénobiotiques de phase II du foie chez la souris. Les effets sur le foie ont été constatés chez deux souches de souris (Tif:MAGf et CD-1), ce qui indique que la toxicité observée n'était pas propre à une souche particulière. La relation temporelle et la relation avec la dose pour ce qui est de la toxicité hépatique chez la souris n'ont pas été notées chez le rat. Des essais similaires n'ont pas permis d'observer des effets indésirables sur les paramètres biochimiques et histopathologiques ni d'augmentation des taux d'induction enzymatique ou de réplication cellulaire. Ces différences de toxicité hépatique entre les rats et les souris indiquent une métabolisation différentielle du thiaméthoxame chez ces espèces.

Cette métabolisation différentielle entre les rats et les souris a été confirmée dans les études mentionnées précédemment, qui ont démontré une différence entre les espèces pour ce qui est de la production des métabolites CGA265307 et CGA330050. Au fil du temps, les souris ont montré une induction du métabolisme avec des niveaux élevés de CGA265307 et de CGA330050, tandis que les rats ont montré une réduction du métabolisme. Les données in vitro ont démontré une différence similaire, car les taux de conversion dans le foie de la souris étaient beaucoup plus élevés que ceux dans les fractions hépatiques du rat. Les taux de conversion dans le foie humain étaient encore plus faibles que dans le foie du rat, ce qui permet de croire que la métabolisation du thiaméthoxame en ses principaux métabolites serait beaucoup plus faible chez l'humain.

Les métabolites CGA322704 et CGA265307 n'ont pas donné lieu à des signes d'hépatotoxicité chez la souris ou le rat. Le CGA330050 a produit un spectre d'effets hépatotoxiques similaires à ceux du thiaméthoxame après l'administration de doses répétées par le régime alimentaire chez la souris, avec des signes de diminution du cholestérol et des protéines sériques, d'augmentation de l'hypertrophie hépatocellulaire, de nécrose, d'apoptose et d'infiltration cellulaire inflammatoire. Les effets sur le foie des rats ayant reçu le métabolite CGA330050 se limitaient à une augmentation des enzymes hépatiques, ce qui indique une absence de toxicité hépatique chez le rat. Ces résultats, combinés aux signes de métabolisation différentielle résumés ci-dessus, permettent de croire que le métabolite CGA330050 est un contributeur majeur à l'hépatotoxicité induite par le thiaméthoxame observée chez la souris. Un autre facteur pouvant contribuer au développement de l'hépatotoxicité chez les souris traitées au thiaméthoxame est le CGA265307. Bien que ce métabolite ne soit pas hépatotoxique chez le rat ou la souris, il inhibait l'oxyde nitrique synthase inductible. On sait que l'oxyde nitrique produit par ces enzymes joue un rôle régulateur dans le foie en modulant les effets indésirables du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) libéré par les cellules endothéliales pendant l'hépatotoxicité induite chimiquement. Ainsi, l'inhibition de ces enzymes peut avoir exacerbé la toxicité hépatique résultant du métabolite hépatotoxique, le CGA330050. Les résultats de l'étude comparative chez les souris sevrées et adultes ont indiqué que les concentrations plasmatiques de thiaméthoxame et des métabolites CGA322704, CGA265307 et CGA330050 étaient jusqu'à deux fois plus élevées chez les souris sevrées que chez les adultes. Le profil de métabolisation et le rapport des métabolites entre eux et avec le thiaméthoxame étaient les mêmes dans les deux groupes d'âge. Malgré les concentrations plasmatiques plus élevées chez les souris sevrées par rapport aux souris adultes, la réduction du cholestérol plasmatique et les modifications de la morphologie du foie (augmentation de la vacuolisation centrolobulaire et diminution de l'éosinophilie) chez les animaux sevrés étaient significativement moins importantes que chez les adultes. Les animaux sevrés étaient au moins deux fois moins sensibles à la réduction du cholestérol que les adultes à toutes les doses d'essai.

D'après l'ensemble des données probantes, l'accroissement de la réponse tumorale du foie chez la souris semble être lié à une plus grande capacité de la souris, par rapport aux humains et aux rats, de métaboliser le thiaméthoxame en un métabolite hépatotoxique. Par conséquent, il a été conclu qu'une approche basée sur le seuil pour l'évaluation du risque de cancer pourrait être adoptée.

Il n'y avait aucun signe de sensibilité des jeunes dans les études sur la toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin menées avec le thiaméthoxame. Chez le rat, une réduction du poids corporel des fœtus et une augmentation des variations squelettiques (6e sternèbre de forme asymétrique et ossification irrégulière de l'os occipital) ont été observées à une dose qui avait produit une réduction du poids corporel ainsi que des signes cliniques de toxicité chez les mères. Dans l'étude sur le lapin, les résultats étaient similaires, car il y avait une réduction du poids corporel des fœtus et une fréquence quelque peu accrue de quelques effets sur le squelette (sternèbre fusionnée ou de forme asymétrique). Les effets squelettiques chez le lapin augmentaient seulement sur une base fœtale, et les fréquences étaient seulement légèrement à l'extérieur de la plage supérieure des valeurs pour les témoins historiques.

La toxicité maternelle a également été notée à la même dose, et consistait en une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire, une hémorragie utérine, une perte post-implantation et la mort chez les mères.

Deux études de reprotoxicité sur deux générations dans lesquelles des rats ont reçu du thiaméthoxame par le régime alimentaire étaient disponibles. Aucun effet sur l'accouplement, la gestation ou la fertilité n'a été observé dans les deux études. Dans la première étude, qui comprenait deux portées par génération, une toxicité rénale a été constatée chez les parents mâles, ce qui correspondait aux résultats obtenus dans les études à court terme. La modification hyaline des reins a été observée chez une mère F_1 ayant reçu une dose élevée ce qui, comme nous l'avons mentionné précédemment, a soulevé certains doutes quant à l'affirmation selon laquelle l'effet observé chez les rats mâles dans de nombreuses autres études dans la base de données était dû à l'accumulation d'alpha 2u-globuline dans les tubules convolutés proximaux. Chez les descendants, la diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel a été notée pendant la période postnatale à des doses qui étaient toxiques pour les mâles parents. En ce qui concerne la reprotoxicité, une augmentation de la fréquence et de la gravité de l'atrophie des tubules séminifères a été observée chez la génération F_1 en l'absence de toxicité générale parentale, ce qui semble indiquer une sensibilité potentielle des jeunes. Cette atrophie n'a pas été constatée chez la génération F_0 ni dans les études sur la toxicité chronique ou à court terme. Dans cette étude de reprotoxicité, on a constaté une motilité moindre des spermatozoïdes à toutes les doses chez les deux générations. Cependant, les résultats étaient équivoques, car il n'y avait pas de relation dose-réponse claire, les données étaient très variables et il n'y avait pas d'effet sur la numération ou la morphologie des spermatozoïdes. Une étude distincte et complémentaire a été menée pour examiner ces résultats. Même si les résultats indiquaient qu'une erreur technique était la cause probable de la réduction de la motilité des spermatozoïdes dans l'étude sur deux générations, cette étude complémentaire s'était limitée à l'analyse des animaux F_0 et, par conséquent, aucune information pertinente concernant l'effet sur la motilité des spermatozoïdes chez les animaux F_1 n'était disponible. Pour cette raison, on ne peut tirer aucune conclusion définitive concernant une association possible entre les observations des spermatozoïdes et l'atrophie des tubules séminifères notée chez les animaux F_1 dans cette étude. Il convient de noter que l'atrophie des tubules séminifères a été observée chez les chiens adultes dans l'étude de toxicité de 90 jours et dans l'étude de toxicité de 12 mois.

Une seconde étude de reprotoxicité sur deux générations, avec des doses similaires à celles de la première étude, a été réalisée. Les effets chez les animaux parents comprenaient une réduction du

poids corporel, une pathologie rénale (mâles) ainsi que la modification du poids de divers organes, y compris une augmentation du poids des reins (mâles) et une diminution du poids de l'hypophyse (femelles). La toxicité chez les descendants a été observée à une dose plus élevée et se manifestait par la mort des petits au cours des semaines postnatales 3 et 4, ainsi que par une diminution du poids de la portée et un léger retard dans la séparation préputiale. En ce qui concerne la reprotoxicité, les effets sur les testicules étaient encore une fois importants avec une désorganisation ou une perte minimale des cellules germinales et une vacuolisation des cellules de Sertoli (F_1) se produisant à la dose la plus élevée. Pour ce qui est des effets sur la motilité des spermatozoïdes, on a constaté sa réduction (F_0 et F_1), mais seulement à la plus forte dose. À la dose tout juste inférieure à celle-ci, qui était également toxique pour les animaux parents (effets hépatiques chez les mâles, réduction du poids de l'hypophyse chez les femelles), une réduction du poids des testicules (F_1) a été notée. La diminution du nombre de spermatozoïdes a été constatée chez les mâles F_1 à une dose qui n'était pas toxique pour les animaux parents. Comme ces effets ont été observés seulement après l'exposition *in utero* et postnatale, cette étude fournit des preuves d'une sensibilité chez les jeunes.

Dans une étude de neurotoxicité aiguë, des rats exposés par gavage au thiaméthoxame ont présenté des altérations dans la batterie d'observations fonctionnelles et dans les paramètres d'activités locomotrices. Ces altérations comprenaient une fermeture palpébrale tombante, une augmentation de la force de préhension des membres antérieurs et une diminution de l'activité locomotrice. Une dose plus élevée a produit des signes de toxicité plus prononcés, y compris la mort, un tonus corporel anormal, une ptose, une respiration altérée, des tremblements, une posture accroupie, une démarche altérée et un déposé des membres non coordonné dans le test du réflexe de redressement. Dans une étude de neurotoxicité par le régime alimentaire avec doses répétées chez le rat, on n'a constaté aucun signe de neurotoxicité. Aucun effet neurohistopathologique n'a été observé dans l'étude de neurotoxicité aiguë ou avec doses répétées. Une étude de neurotoxicité pour le développement par le régime alimentaire chez le rat était disponible. Dans cette étude, les effets liés au traitement n'ont été constatés qu'à la plus forte dose. Chez les mères, la réduction de la consommation alimentaire ainsi qu'une légère diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel se sont produites pendant les périodes de gestation et de lactation. La toxicité pour les descendants à la plus forte dose consistait en une réduction du poids corporel pendant toute la durée des périodes présevrage et post-sevrage ainsi qu'une maturation sexuelle retardée chez les mâles. La grande variabilité des données sur la maturation sexuelle des femelles a empêché de déterminer les changements liés au traitement. Chez les descendants ayant reçu une dose élevée, on a constaté une réduction du poids du cerveau (mâles, jours postnataux [JPN] 12 et 63; femelles, JPN 12). Des changements dans les mesures morphométriques du cerveau ont également été observés chez les animaux exposés à des doses élevées au JPN 12 et à la fin de l'étude. Au JPN 12, les mâles présentaient une réduction de la couche moléculaire et de la longueur du cervelet, tandis que les femelles présentaient une largeur réduite du thalamus. Au JPN 63, le traitement au thiaméthoxame était associé à une réduction de l'épaisseur du cortex dorsal, ainsi qu'à une diminution de la largeur du thalamus, de l'hippocampe et de la largeur totale du thalamus/cortex chez les deux sexes. En outre, on a constaté une réduction de l'épaisseur du cortex piriforme et du corpus callosum, de même que de la hauteur du thalamus chez les mâles. On n'a relevé aucun effet sur la réaction de sursaut ou sur l'acquisition de l'apprentissage ou la mémoire pendant le parcours du labyrinthe d'eau en Y. Toutefois, on a noté que la conception du labyrinthe n'était pas assez complexe et

que, de ce fait, les résultats obtenus dans le labyrinthe d'eau étaient d'une utilité limitée. Les résultats de cette étude ont indiqué des effets graves chez les descendants en présence d'une légère toxicité chez les mères.

Les principaux métabolites chez le rat et la souris sont présentés au tableau 1 de l'annexe I. Les résultats des études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire avec le thiaméthoxame et ses métabolites, ainsi qu'avec la préparation commerciale connexe, l'insecticide Mainspring X, sont présentés respectivement aux tableaux 2 et 3 de l'annexe I. Les valeurs de référence toxicologique de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées au tableau 4 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

En date du 31 janvier 2018, 32 incidents chez des humains et 39 incidents chez des animaux domestiques ayant mis en cause le principe actif thiaméthoxame, utilisé seul ou avec d'autres principes actifs, avaient été déclarés à l'ARLA.

Les incidents signalés chez les humains étaient de nature mineure ou modérée. Dans la majorité des incidents survenus au Canada, le thiaméthoxame était un composant d'un produit de traitement des semences qui contenait plusieurs principes actifs. Dans quatre cas, des individus ont signalé une exposition à un produit utilisé en pulvérisation. Dans plus de la moitié des cas, l'exposition s'était faite par voie cutanée ou respiratoire (certains individus ont déclaré avoir été exposés par les deux voies). L'exposition par voie cutanée a donné lieu à des symptômes comme un prurit, un érythème, une éruption cutanée ou une paresthésie. Les personnes exposées par voie respiratoire ont signalé des maladies thoraciques, des malaises, des étourdissements et des maux de tête. Dans les cas d'exposition modérée, des tremblements, des difficultés respiratoires et des lésions cutanées plus graves ont été signalés.

Les incidents mettant en cause des animaux domestiques ont été classés comme mineurs, modérés, majeurs ou mortels. La majorité des cas étaient liés à l'ingestion de semences traitées au thiaméthoxame, seul ou en combinaison avec d'autres principes actifs. La moitié des cas concernait le bétail et les principaux effets étaient d'ordre nerveux et musculaire (ataxie, perturbation de la démarche, tremblements). Les autres cas concernaient des chats et des chiens et la plupart des signes étaient de nature gastro-intestinale (anorexie, vomissement, diarrhée et diminution du poids).

Ces déclarations d'incidents ont été prises en considération pendant l'évaluation et n'ont eu aucune incidence sur l'évaluation des risques.

Ce scénario d'exposition n'est pas prévu avec les produits proposés, car dans la plupart des incidents, les animaux avaient été exposés à de petites semences traitées au thiaméthoxame et d'autres principes actifs.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Dans le cas de l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant se retrouver dans les aliments ou aux produits utilisés à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations ou des écoles, la *Loi sur les*

produits antiparasitaires prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que de la toxicité possible en période prénatale et postnatale. Ce facteur peut être modifié en se fondant sur des données scientifiques fiables.

En ce qui a trait à l'exhaustivité de la base des données toxicologiques concernant l'exposition des nourrissons et des enfants et la toxicité pour ces groupes d'âge, les données disponibles sur le thiaméthoxame sont complètes. La base de données contient l'ensemble complet des études requises, y compris des études de la toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin, deux études de reprotoxicité par le régime alimentaire sur deux générations de rats, ainsi qu'une étude de neurotoxicité pour le développement par le régime alimentaire chez le rat. En outre, une étude comparative supplémentaire de l'hépatotoxicité chez les souris sevrées et adultes, après 7 jours d'exposition par le régime alimentaire, a été présentée, et qui portait sur la sensibilité des souris sevrées et adultes aux effets de réduction du cholestérol dus au thiaméthoxame.

En ce qui concerne la sensibilité des jeunes à la toxicité hépatique, les souris sevrées étaient au moins deux fois moins sensibles que les adultes à la réduction du cholestérol plasmatique, et présentaient également une pathologie du foie moins grave par rapport aux souris adultes, malgré des concentrations plus élevées de thiaméthoxame et de ses principaux métabolites dans le plasma, par rapport aux adultes.

Dans des études de la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, on a observé une réduction du poids des fœtus et des effets squelettiques en présence d'une toxicité maternelle. Chez le lapin, on a constaté des pertes post-implantation en présence d'une toxicité maternelle grave. Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, on a noté une réduction du poids du cerveau et une altération des paramètres morphométriques du cerveau chez les descendants mâle et femelle ayant reçu une dose élevée en présence d'une légère toxicité maternelle (effets minimes sur le poids corporel). On a également constaté une réduction du poids corporel des petits et une maturation sexuelle retardée chez les mâles à cette dose.

Le thiaméthoxame n'a pas eu d'effet sur l'accouplement, la gestation ou la fertilité, que ce soit dans l'étude de reprotoxicité ou dans l'étude de neurotoxicité pour le développement. Cependant, on a constaté dans les deux études de reprotoxicité que les jeunes pouvaient être plus sensibles à la toxicité au thiaméthoxame, après une exposition *in utero* et postnatale. Dans la première étude, on a observé l'atrophie des tubules séminifères dans la génération F_1 en l'absence d'une toxicité générale chez les parents. On a considéré qu'une réduction de la motilité des spermatozoïdes chez les deux générations était équivoque, pour divers problèmes, dont des données très variables et l'absence d'effet sur la numération ou la morphologie des spermatozoïdes. Un examen additionnel de cet effet était limité, car on avait examiné seulement des animaux F_0, et par conséquent aucune information n'était disponible sur les animaux qui avaient été soumis à une exposition *in utero* et postnatale. Cette lésion n'a pas été observée dans la génération F_0, ni dans aucune des études avec doses répétées, y compris les études sur la toxicité chronique chez les rongeurs. Pour cette raison, aucune conclusion définitive ne peut être formulée quant à une association possible entre cette observation et l'atrophie des tubules séminifères observée chez les animaux F_1. L'atrophie des tubules séminifères et la réduction du poids des testicules ont été

observées chez les chiens adultes dans l'étude de toxicité de 90 jours et dans celle de 12 mois. Dans la 2e étude de reprotoxicité, dans laquelle les doses étaient similaires à celles de la 1re étude, la toxicité pour les descendants (réduction du poids de la portée, séparation préputiale légèrement retardée, et mort des petits pendant les semaines postnatales 3 et 4) s'est produite à la plus forte dose, qui était également toxique pour les parents. La désorganisation ou la perte minimale des cellules germinales et la vacuolisation des cellules de Sertoli (F_1), ainsi qu'une motilité moindre des spermatozoïdes (F_0 et F_1), se sont également produites à cette dose. La diminution de la numération de spermatozoïdes chez les mâles F_1 s'est produite à une dose plus faible en l'absence d'une toxicité générale parentale, ce qui indique que les jeunes peuvent être plus sensibles à la toxicité du thiaméthoxame à la suite d'une exposition *in utero* et postnatale.

Dans l'ensemble, la base de données toxicologiques du thiaméthoxame est considérée comme complète et toutes les études requises pour évaluer le risque pour les nourrissons et les enfants étaient disponibles. Les effets sur le poids et la morphologie du cerveau des descendants, dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, ont été jugés graves, bien que le niveau de préoccupation ait été tempéré par la présence d'une toxicité maternelle. Les préoccupations concernant les effets sur les testicules des descendants (atrophie des tubules séminifères, réduction du nombre de spermatozoïdes) constatés en l'absence d'une toxicité maternelle dans les études de reprotoxicité ont été partiellement tempérées, en raison de l'absence d'effet sur les indices de reproduction et compte tenu du fait que ces indices peuvent être une mesure non sensible chez les rongeurs en raison de leur fécondité. D'après les renseignements disponibles, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 3.

3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

Population générale (y compris les femmes de 13 à 49 ans, les nourrissons et les enfants)

Pour estimer les risques de toxicité aiguë par le régime alimentaire, l'étude de neurotoxicité pour le développement et sa DSENO de 35 mg/kg p.c./j ont été retenues aux fins de l'évaluation des risques. À la DMENO de 298 mg/kg p.c./j, on a observé une réduction du poids des petits, une maturation sexuelle différée, une réduction du poids du cerveau et la modification des paramètres morphométriques du cerveau. Les effets sur le cerveau pourraient résulter d'une seule exposition et, par conséquent, ces résultats sont pertinents pour une évaluation des risques aigus. Des facteurs de sécurité normalisés ont été appliqués afin de tenir compte de l'extrapolation interspécifique (facteur de 10) et de la variabilité intraspécifique (facteur de 10). Comme on l'indique dans la section sur la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prévu par la Loi a été ramené à 3. Par conséquent, le facteur d'évaluation global (FEG) est de 300.

La dose aiguë de référence est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Dose aiguë de référence} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{35 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0{,}1 \text{ mg/kg p.c.}$$

3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Population générale (y compris les femmes de 13 à 49 ans, les nourrissons et les enfants)

Pour estimer le risque alimentaire à la suite d'expositions répétées, les résultats combinés des deux études de reprotoxicité ont été choisis pour l'évaluation des risques. La DSENO la plus élevée de 1,2 mg/kg p.c./j a été établie d'après les effets sur les testicules et les spermatozoïdes chez les animaux F_1 qui se sont produits aux DMENO obtenues dans l'étude, soit 1,8 et 3,0 mg/kg p.c./j. Ces études ont fourni la DSENO la plus faible dans la base de données. Des facteurs de sécurité normalisés ont été appliqués afin de tenir compte de l'extrapolation interspécifique (facteur de 10) et de la variabilité intraspécifique (facteur de 10). Comme on l'indique dans la section sur la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prévu par la Loi a été ramené à 3. Le FEG est donc de 300.

La dose journalière admissible est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Dose journalière admissible} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{1{,}2 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0{,}004 \text{ mg/kg p.c./j}$$

Évaluation du risque de cancer

Les résultats des études de génotoxicité in vitro et in vivo indiquent que le thiaméthoxame n'est pas génotoxique. De plus, le thiaméthoxame n'était pas oncogène chez le rat. Cependant, une fréquence accrue de tumeurs hépatiques, associée au traitement, a été observée chez la souris. L'augmentation de cette réponse tumorale était liée à la plus grande capacité de la souris, par rapport aux humains et aux rats, de métaboliser le thiaméthoxame en un métabolite hépatotoxique. Bien que le mode de formation des tumeurs (changements enzymatiques, hypertrophie, apoptose, nécrose et renouvellement cellulaire) soit biologiquement plausible chez les humains, une exposition prolongée à des concentrations élevées de thiaméthoxame serait nécessaire pour provoquer cet effet. Par conséquent, il a été conclu qu'une approche basée sur le seuil pour l'évaluation du risque de cancer pourrait être adoptée. La DJA fournit une marge de 925 à la DSENO de 3,7 mg/kg p.c./j pour les tumeurs hépatiques chez les souris femelles, et on considère que cette valeur assure la protection de toutes les populations.

Évaluation des effets cumulatifs

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige de l'ARLA qu'elle tienne compte des effets cumulatifs des pesticides qui présentent un mécanisme commun de toxicité. Le thiaméthoxame appartient à un groupe d'insecticides communément appelé néonicotinoïdes. Lorsque la réévaluation du thiaméthoxame sera terminée, l'ARLA déterminera si une évaluation des effets cumulatifs est nécessaire et, si tel est le cas, cette évaluation portera sur toutes les substances chimiques pertinentes appartenant au groupe présentant un mécanisme commun.

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

L'exposition professionnelle au thiaméthoxame est caractérisée comme étant de courte à moyenne durée et se fait principalement par voie cutanée et par inhalation chez les préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A). Pour les travailleurs qui se rendent sur les sites fraîchement traités, l'exposition est caractérisée comme étant à long terme dans le cas des applications en serre, et de court à moyen terme dans le cas des scénarios à l'extérieur et elle se fait principalement par voie cutanée.

Expositions par inhalation de courte, moyenne et longue durée

Aucune étude de la toxicité par inhalation de doses répétées n'était disponible. Dans le cas de l'exposition par inhalation, toutes durées confondues, la DSENO de 1,2 mg/kg p.c./j obtenue avec les résultats combinés des deux études de reprotoxicité a été sélectionnée pour l'évaluation des risques. Les résultats combinés de ces études ont révélé une toxicité pour les testicules et les spermatozoïdes dans la génération F_1. Ces effets n'ont été observés qu'après l'exposition *in utero* et postnatale. Les populations de travailleurs pourraient comprendre des femmes enceintes ou des femmes qui allaitent; ces critères d'effet sont donc considérés comme appropriés pour l'évaluation des risques en contexte professionnel. La marge d'exposition (ME) cible est de 300, ce qui comprend des facteurs de 10 pour traduire l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique, de même qu'un facteur de 3 adopté pour les raisons indiquées à la section portant sur la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Le choix de la DSENO provenant des études de reprotoxicité et de la ME assure, estime-t-on, la protection de toutes les populations, y compris les nourrissons et les enfants à naître chez les travailleuses exposées.

Expositions par voie cutanée de courte, moyenne et longue durée

En ce qui concerne l'exposition professionnelle par voie cutanée, toutes durées confondues, la DSENO de 1,2 mg/kg p.c./j établie d'après les résultats combinés des deux études de reprotoxicité a été sélectionnée pour l'évaluation des risques. Les résultats combinés de ces études ont révélé une toxicité pour les testicules et les spermatozoïdes dans la génération F_1. Ces effets n'ont été observés qu'après l'exposition *in utero* et postnatale. Les populations de travailleurs pourraient comprendre des femmes enceintes ou des femmes qui allaitent; ces critères d'effet sont donc considérés comme appropriés pour l'évaluation des risques en contexte professionnel. L'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours qui était disponible n'évalue pas les critères d'effet préoccupants qui sont pertinents, nommément la toxicité pour les organes reproducteurs chez les petits après une exposition prénatale ou postnatale. La ME cible est de 300. Elle intègre les facteurs d'incertitude standards (10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique) ainsi qu'un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 prescrit pour les raisons mentionnées à la section « Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ». Le choix de la DSENO provenant des études de reprotoxicité et de la ME assure, estime-t-on, la protection de toutes les populations, y compris les nourrissons et les enfants à naître chez les travailleuses exposées.

3.4.1.1 Absorption cutanée

La valeur de l'absorption cutanée pour le thiaméthoxame a été établie à 2,5 %, d'après les études sur l'absorption cutanée (in vivo) réalisées chez des rongeurs en utilisant diverses préparations de thiaméthoxame, tel qu'il est résumé dans le Rapport d'évaluation ERC2007-01 intitulé *Thiaméthoxame*.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

3.4.2.1 Évaluation de l'exposition des préposés M/C/A et des risques connexes

L'exposition des préposés M/C/A au thiaméthoxame devrait être de courte à moyenne durée et se produire principalement par voie cutanée et par inhalation.

Les estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été calculées pour les préposés M/C/A qui appliquent du thiaméthoxame sur diverses cultures de serre et plantes ornementales d'extérieur à l'aide de pulvérisateurs à dos et à main (mise sous pression manuelle et mécanique), en utilisant les valeurs d'exposition unitaire provenant de la base de données Pesticide Handler Exposure Database. Toutes les estimations de l'exposition sont basées sur l'hypothèse que les préposés M/C/A portent un équipement de protection individuelle conforme au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

L'estimation de l'exposition par voie cutanée a été calculée en jumelant les valeurs de l'exposition unitaire et la quantité de produit manipulée par jour, avec un taux d'absorption cutanée de 2,5 %. L'exposition par inhalation a quant à elle été estimée en jumelant les valeurs de l'exposition unitaire et la quantité de produit manipulée par jour, avec un taux d'absorption par inhalation de 100 %. L'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j pour un adulte de 70 kg.

Les estimations de l'exposition ont été calculées par rapport aux critères d'effet toxicologique (DSENO) pour obtenir la ME, la ME cible combinée étant de 300.

Les risques d'exposition au thiaméthoxame par voie cutanée et par inhalation chez les préposés M/C/A n'étaient pas préoccupants (les ME étaient supérieures à la ME cible; voir le tableau 5 de l'annexe I).

Les critères d'effet sélectionnés pour l'évaluation des risques pour les travailleurs offrent une protection contre tout résultat de cancer potentiel, et il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition professionnelle après traitement et des risques connexes

Il est possible que les travailleurs qui retournent dans les sites traités au thiaméthoxame pour y réaliser diverses tâches, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, puissent y être exposés.

Les estimations de l'exposition après traitement ont été réalisées seulement pour l'application foliaire, car on a estimé que l'exposition après un traitement du sol était négligeable. La durée de

l'exposition est estimée être de longue durée pour les activités après traitement en serre, et de courte à moyenne durée pour les activités dans les pépinières.

Les risques d'inhalation pour les travailleurs après traitement ont été jugés négligeables, compte tenu de la pression de vapeur du thiaméthoxame et du délai de sécurité après le traitement de 12 heures. Par conséquent, comme la principale voie d'exposition pour les travailleurs qui retournent dans les sites traités serait l'exposition par voie cutanée, l'évaluation des risques après traitement pour le thiaméthoxame se limite à l'exposition cutanée dans les serres et pour les plantes ornementales extérieures.

Application en serre

Pour estimer l'exposition par voie cutanée des travailleurs qui retournent dans les serres traitées, on a couplé les valeurs des résidus foliaires à faible adhérence aux coefficients de transfert propres à l'activité et un facteur d'absorption cutanée propre à la substance chimique. Aucune donnée sur les résidus foliaires à faible adhérence propres à la substance chimique n'a été présentée. Par conséquent, les hypothèses par défaut actuelles utilisées dans l'évaluation de l'exposition sont les suivantes : valeur de dépôt de 25 % de la dose d'application, et dissipation quotidienne de 0 %.

On a comparé les estimations d'exposition au critère d'effet toxicologique pour obtenir la ME. La ME cible est de 300.

Les risques cutanés pour les travailleurs qui retournent dans les serres afin d'y réaliser diverses activités après le traitement de plantes ornementales en pot n'ont pas été jugés préoccupants. Les risques cutanés pour les travailleurs qui retournent dans les serres afin d'y réaliser la plupart des activités après le traitement de plantes destinées à la vente de fleurs coupées n'ont pas été jugés préoccupants non plus. Cependant, les risques cutanés pour les travailleurs qui retournent dans les serres pour y réaliser diverses activités après traitement comme l'éboutonnage, la taille manuelle et la récolte manuelle des plantes destinées à la vente de fleurs coupées ont été jugés préoccupants (voir le tableau 6 de l'annexe I).

Application dans les pépinières

L'exposition cutanée des travailleurs qui entrent dans des sites traités a été estimée en jumelant les valeurs obtenues pour les résidus foliaires à faible adhérence aux coefficients de transfert propres à chaque activité et au facteur d'absorption cutanée associé à la substance chimique. Aucune donnée sur les résidus foliaires à faible adhérence propres à la substance chimique n'a été présentée. Par conséquent, pour ce qui est des pépinières, la valeur des résidus foliaires à faible adhérence basée sur une valeur de dépôt par défaut de 25 % de la dose d'application et sur un taux de dissipation quotidienne standard de 10 % a été utilisée pour l'évaluation de l'exposition.

Les risques cutanés pour les travailleurs qui retournent dans les pépinières pour y effectuer des activités après le traitement de plantes ornementales d'extérieur ne sont pas préoccupants (voir le tableau 6 de l'annexe I).

Les critères d'effet sélectionnés pour l'évaluation des risques pour les travailleurs offrent une protection contre tout résultat de cancer potentiel, et il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

3.4.2.3 Exposition occasionnelle et risques connexes

L'exposition occasionnelle devrait être négligeable, car on s'attend à ce que le risque de dérive soit minimal pour les utilisations en serre. Pour les utilisations sur le terrain, des mises en garde appropriées seront ajoutées aux étiquettes afin que les produits soient appliqués uniquement lorsqu'il y a un faible risque de dérive, en tenant compte de la vitesse et de la direction du vent, des inversions de température, de l'équipement d'application et des réglages des pulvérisateurs.

3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes

La préparation commerciale est un produit destiné à la vente dans le commerce. Par conséquent, l'évaluation de l'exposition des particuliers et des activités après traitement n'est pas requise.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Les renseignements sur le devenir et le comportement du thiaméthoxame et de ses produits de transformation sont présentés dans les documents PRVD2017-24, PSRD2018-02 et ERC2007-01.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Le présent document de consultation fait référence aux renseignements contenus dans le document ERC2007-01, ainsi qu'aux évaluations récentes des risques, PRVD2017-24 (pour les insectes pollinisateurs) et PSRD2018-02 (pour les invertébrés aquatiques).

Afin d'estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données d'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, on compare les concentrations d'exposition aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) sont les concentrations de pesticide dans divers milieux, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Les CEE sont déterminées au moyen de modèles standard qui tiennent compte de la ou des doses d'application, des caractéristiques chimiques et des propriétés liées au devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et de toxicité chronique pour diverses espèces ou groupes d'organismes vivants dans les habitats terrestres et les habitats aquatiques, notamment les invertébrés, les vertébrés et les plantes. On peut modifier les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces ainsi que des divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la communauté, de la population ou de l'individu).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les espèces non ciblées, ainsi que pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose maximale cumulative) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. On calcule le quotient de risque en divisant l'exposition estimée par une valeur toxicologique appropriée (quotient de risque = exposition/toxicité). On compare ensuite ce quotient de risque au niveau préoccupant (= 1). Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et on peut utiliser des critères d'effet toxicologique différents.

L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide de modèles d'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, et de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

4.2.1 Risques pour les espèces terrestres

Les renseignements sur l'écotoxicité du thiaméthoxame pour les espèces terrestres, pertinents pour ce profil d'emploi, se trouvent dans les évaluations des risques déjà publiées, à savoir les documents PRVD2017-24 et ERC2007-01. L'exposition de la plupart des espèces terrestres dans l'environnement à la suite de l'utilisation du thiaméthoxame en serre est négligeable, sauf pour les abeilles et les autres arthropodes utiles, comme les prédateurs et les parasites, qui peuvent être utilisés dans la production en serre. De plus, lorsque des cultures attractives pour les abeilles de la serre sont plantées à l'extérieur, il est possible que les abeilles soient exposées aux résidus présents dans le pollen et/ou le nectar.

L'évaluation des risques pour les insectes pollinisateurs (notamment les abeilles) ainsi que les mesures d'atténuation proposées pour protéger les abeilles se trouvent dans le document PRVD2017-24, *Thiaméthoxame et préparations commerciales apparentées : Réévaluation de ses effets sur les insectes pollinisateurs*. Ce document présente un examen scientifique des données énumérées à la section « *Liste des données exigées précédemment comme conditions d'homologation en vertu de l'article 12* » et pour l'examen de la littérature publique pertinente pour l'évaluation.

Le risque pour les arthropodes utiles autres que les pollinisateurs, comme les prédateurs et les parasites, a été évalué à des doses similaires à celles utilisées dans le document ERC2007-01. Les quotients de risque établis dans l'évaluation préliminaire pour l'insecticide Mainspring X ont été évalués en fonction de la dose maximale d'application du thiaméthoxame (150 g p.a./ha, une application par saison de croissance). L'évaluation a permis de conclure qu'il y avait un risque potentiel pour les insectes utiles à la suite de l'application du thiaméthoxame (valeurs de quotient

de risque atteignant 1 145; voir le tableau 7.1 de l'annexe I). Par conséquent, des mises en garde concernant la toxicité possible pour les insectes utiles autres que les pollinisateurs, comme les prédateurs et les parasites, sont exigées sur l'étiquette.

4.2.2 Risques pour les espèces aquatiques

Les évaluations des risques précédemment publiées, ERC2007-01 et le présent document de consultation PSRD2018-02, contiennent des renseignements sur l'écotoxicité du thiaméthoxame pour les espèces aquatiques. L'exposition des espèces aquatiques due à son utilisation en serre a été prise en compte dans l'examen spécial axé sur les risques pour les invertébrés aquatiques (voir le PSRD2018-02). Il convient de noter qu'avec des mesures d'atténuation appropriées pour les effluents ou les eaux usées des serres, on s'attend à ce que l'exposition des espèces aquatiques dans l'environnement, découlant de l'utilisation du thiaméthoxame en serre, soit négligeable.

Déclarations d'incident et autres considérations

Les déclarations d'incident mettant en causent l'environnement proviennent de deux sources principales : le système canadien de déclarations d'incident relatif aux pesticides (y compris la déclaration obligatoire présentée par le titulaire et la déclaration volontaire présentée par le public et certains ministères) et le système Ecological Incident Information System de l'Environmental Protection Agency des États-Unis. On trouve des renseignements précis sur la réglementation relative au système de déclaration obligatoire entrée en vigueur le 26 avril 2007 en application de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Un résumé des déclarations d'incident concernant les insectes pollinisateurs et les invertébrés aquatiques figure dans des documents PRVD2017-24 et PSRD2018-02. Il n'y avait aucune déclaration d'incident concernant les effets sur les autres arthropodes utiles à la suite d'applications en serre.

5.0 Valeur

L'appui au rendement du produit était fondé sur l'historique de son utilisation aux États-Unis, et sur les résultats de 19 essais réalisés sur une grande variété de cultures ornementales de serre. Les allégations concernant les cochenilles farineuses, les pucerons des racines et les cochenilles des agrumes étaient étayées par l'historique d'utilisation, tandis que les allégations concernant les pucerons, les mineuses diptères des feuilles, les thrips et les aleurodes étaient étayées par les essais. Aucune phytotoxicité n'a été observée dans aucun des essais. Cependant, comme il n'était pas pratique de tester la tolérance de toutes les espèces étudiées et les variétés de plantes ornementales à l'insecticide Mainspring X, l'étiquette du produit doit comporter une mise en garde invitant l'utilisateur à faire un essai sur un petit nombre de plantes avant son utilisation généralisée afin de déterminer la phytotoxicité du produit.

Comme le thiaméthoxame représente un nouveau mode d'action contre les mineuses diptères des feuilles, les cochenilles farineuses et les thrips sur les plantes ornementales de serre, l'insecticide Mainspring X contribue à la gestion de la résistance pour ces ravageurs. Il représente également

un outil de lutte antiparasitaire pouvant être utilisé contre tous les ravageurs énumérés sur l'étiquette.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques a été élaborée par le gouvernement fédéral pour orienter la gestion des substances préoccupantes rejetées dans l'environnement. Cette politique prévoit l'élimination virtuelle des substances de la voie 1, c'est-à-dire celles qui répondent aux quatre critères énoncés dans la politique : persistance (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulation, production découlant principalement de l'activité humaine, et toxicité au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que la Politique de gestion des substances toxiques soit prise en compte dans l'évaluation des risques d'un produit.

Au cours du processus d'examen, le thiaméthoxame et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03[11] de l'ARLA et évalués en fonction des critères de la voie 1. Le thiaméthoxame et sa préparation commerciale, l'insecticide Mainspring X, ne répondaient pas aux critères de la Politique de gestion des substances toxiques.

6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Au cours du processus d'examen, les contaminants présents dans le produit technique ainsi que les contaminants présents dans les formulants et les préparations commerciales sont comparés à la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*[12]. Cette liste est utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01[13] de l'ARLA et est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, dont les documents DIR99-03 et DIR2006-02[14]. Elle tient également compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1998)* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). Compte tenu du procédé de fabrication employé, on ne s'attend pas à ce que des impuretés préoccupantes pour la santé humaine ou pour l'environnement, telles que définies dans la Gazette du Canada, soient présentes dans le produit.

---

11 Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*

12 TR/2005-114.

13 Avis d'intention NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires.

14 Directive d'homologation DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

- Le thiaméthoxame de qualité technique et les préparations commerciales connexes ne contiennent aucun formulant ou contaminant figurant sur la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

L'utilisation de formulants dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de façon continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA concernant les formulants et de la Directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques est adéquate pour caractériser les dangers potentiels du thiaméthoxame pour la santé. Dans des études à court terme et des études de toxicité chronique réalisées sur des animaux de laboratoire, les principaux organes cibles de la toxicité étaient le foie, les reins, les testicules et le système nerveux. Le thiaméthoxame n'était pas génotoxique et on n'a relevé aucun signe de cancérogénicité chez le rat après l'administration de doses à long terme. Une augmentation des tumeurs hépatiques chez la souris, à la suite de l'administration de doses à long terme, a été associée à la plus grande capacité des souris, par rapport aux rats et aux humains, de métaboliser le thiaméthoxame en un métabolite hépatotoxique. Par conséquent, une approche fondée sur le seuil a été utilisée pour l'évaluation du risque de cancer. Une croissance fœtale entravée et des effets sur le squelette des fœtus ont été observés en présence d'une toxicité maternelle dans des études sur la toxicité pour le développement. Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, le thiaméthoxame a provoqué des changements dans la morphométrie du cerveau et une réduction du poids du cerveau chez les jeunes animaux à une dose légèrement toxique pour les mères. Dans des études de reprotoxicité, on a constaté que le thiaméthoxame produisait des effets néfastes sur les testicules et les spermatozoïdes des descendants F_1 à des doses non toxiques pour les mères. L'évaluation des risques permet de prévenir les effets toxiques décrits précédemment puisqu'elle fait en sorte que le degré d'exposition humaine se situe bien en deçà de la dose la plus faible ayant produit ces effets lors des essais sur les animaux.

Les préposés M/C/A qui manipulent le thiaméthoxame et les travailleurs qui retournent dans les sites traités ne devraient pas être exposés à des concentrations de thiaméthoxame qui se traduiraient par un risque inacceptable, lorsque l'insecticide Mainspring X est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette et est limité aux plantes ornementales en pot de serre.

L'équipement de protection individuelle et les mesures d'atténuation additionnelles figurant sur les étiquettes des produits sont adéquats pour protéger les travailleurs.

L'exposition en milieu résidentiel et occasionnelle n'est pas préoccupante.

7.2 Risque environnemental

Un résumé des risques environnementaux pour les insectes pollinisateurs est présenté dans le document PRVD2017-24. Un résumé des risques environnementaux pour les invertébrés aquatiques est présenté dans le document PSRD2018-02.

En ce qui concerne les arthropodes utiles autres que les pollinisateurs, le thiaméthoxame présente un risque potentiel associé à son utilisation en serre. Par conséquent, afin d'informer les utilisateurs du risque potentiel pour ces arthropodes utiles utilisés dans la production en serre, des mises en garde sont requises sur l'étiquette.

7.3 Valeur

L'insecticide Mainspring X est un outil pouvant être utilisé sur les plantes ornementales de serre pour supprimer ou réprimer les pucerons, les mineuses diptères des feuilles, les cochenilles farineuses, les cochenilles des agrumes, les thrips et les aleurodes, qui sont des ravageurs prédominants dans la production en serre.

Il s'agit également d'un nouveau mode d'action pouvant servir contre les mineuses diptères des feuilles, les cochenilles farineuses et les thrips sur les plantes ornementales de serre, et il permettra de gérer la résistance pour ces combinaisons de cultures et de ravageurs.

8.0 Projet de décision d'homologation

En ce qui concerne les utilisations du thiaméthoxame dans les cultures non vivrières en serre, l'ARLA, qui relève de Santé Canada, propose, en vertu de l'article 8 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, d'homologuer pour trois ans le principe actif de qualité technique thiaméthoxame et sa préparation commerciale, l'insecticide Mainspring X, à des fins de vente et d'utilisation. Cette consultation est effectuée en vertu de l'alinéa 28(1)*a*) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
µg	microgramme
µL	microlitre
µg/cm^2	microgrammes par centimètre carré
µg/j	microgrammes par jour
µg/kg p.a.	microgrammes par kilogramme de principe actif
ADN	acide désoxyribonucléique
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
BrdU	bromodésoxyuridine
BROD	7-benzyloxyrésorufine-O-débenzylase
CA	consommation alimentaire
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CCl_4	tétrachlorure de carbone
CIM	cote d'irritation maximale
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm^2/h	centimètres carrés par heure
CMM	cote moyenne maximale
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CT	coefficient de transfert
DA	dose administrée
DAL_{50}	dose administrée létale
DL_{50}	dose létale à 50 %
DME	dose maximale d'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EA	efficacité alimentaire
EROD	7-éthoxyrésorufine-O-dééthylase
F_0	génération parentale
F_1	première génération
F_2	deuxième génération
FAC	facteur d'absorption cutanée
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
GGT	gamma glutamyl transférase
h	heure
ha	hectare
HDL	lipoprotéine haute densité
i.p.	intrapéritonéale
iNOS	oxyde nitrique synthase inductible
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal

kg p.a./ha	kilogrammes de principe actif par hectare
kg p.a./L	kilogrammes de principe actif par litre
kg p.c.	kilogrammes de poids corporel
kg	kilogramme
L	litre
LDL	lipoprotéine à faible densité
L-NAME	N-nitroarginine-méthyl-ester
M/C	préposé au mélange et au chargement
M/C/A	préposé au mélange, au chargement et à l'application
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mg/kg p.a./j	milligrammes par kilogramme de principe actif par jour
mg/kg p.c.	milligrammes par kilogramme de poids corporel
mg/kg p.c./j	milligrammes par kilogramme de poids corporel par jour
mg/kg/j	milligrammes par kilogramme par jour
ml	millilitre
mm	millimètre
mM	millimole
NO	oxyde d'azote
NP	niveau préoccupant
p.	mise sous pression manuelle
p.c.	poids corporel
ppm	parties par million
PROD	pentoxyrésorufine-O-dépentylase
QR	quotient de risque
rapport A/G	rapport albumine:globuline
RFFA	résidu foliaire à faible adhérence
TNFα	facteur de nécrose tumorale alpha
TUNEL	essai réalisé selon le protocole TUNEL (marquage de l'extrémité de coupure simple brin du dUTP médié par la désoxyribonucléotidyl-transférase terminale)
UDP	uridine diphosphate
UTP	uridine triphosphate

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Liste partielle de métabolites du thiaméthoxame

Code Syngenta	Nom chimique (IUPAC)
CGA265307	*N*-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl)-*N'*-nitroguanidine
CGA322704	*N*-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl)-*N'*-méthyl-*N''*-nitroguanidine
CGA330050	3-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl)-[1,3,5]-oxadiazinan-4-ylidène-*N*-nitroamine
CGA353968	1-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl)-3-méthylurée
R6	acide 2-acétylamino-3-[5-(5-méthyl-4-nitroimino[1,3,5]oxadiazinan-3-ylméthyl)-thiazol-ylsulfanyl]-propionique

Tableau 2 Profil toxicologique du thiaméthoxame technique (CGA 293343)

REMARQUE : Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent ou sont présumés toucher tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel. Par souci de concision, les effets observés à des doses supérieures à la DMENO ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études.

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études toxicocinétiques	
L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du thiaméthoxame ont été étudiés chez le rat et la souris. Des rats Tif:RAIf (mâles/femelles) ont reçu, par gavage, des doses de thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C sur le noyau oxadiazine ou thiazole à une dose faible unique (0,5 mg/kg p.c.), une dose élevée unique (100 mg/kg p.c.) ou à une dose faible unique suivie d'un prétraitement avec une substance d'essai non radiomarquée à la dose faible pendant 2 semaines. D'autres animaux ont reçu la dose faible sous forme d'une seule administration intraveineuse. L'élimination biliaire a également été évaluée chez les animaux chez qui on avait installé une canule dans le canal biliaire. Le thiaméthoxame a été rapidement et largement absorbé puis distribué dans les tissus. Les concentrations dans le sang ont atteint leur maximum dans les 4 h qui ont suivi l'administration de la dose. Les concentrations les plus élevées dans les tissus ont été détectées dans les muscles du squelette. L'élimination a été rapide; dans les 24 h suivant l'administration de la dose, la majeure partie de la radioactivité (84 à 95 % de la DA) avait été éliminée dans l'urine, et des plus petites quantités dans les selles. Moins de 0,2 % de la DA a été détecté dans l'air expiré. Les demi-vies d'élimination des tissus variaient de 2 à 6 h et les résidus dans les tissus 7 jours après l'administration de la dose étaient faibles. Le thiaméthoxame non modifié représentait la majeure partie (69 à 83 %) de la DA éliminée dans l'urine; seuls deux métabolites, le CGA322704 et le CGA265307, représentaient 5 à 13 % et jusqu'à 2 % de la DA, respectivement. Il y avait peu de métabolites isolés dans les matières fécales; cependant, les principaux constituants étaient présents dans les mêmes proportions que dans l'urine. Les métabolites dans la bile étaient en proportion moindre, mais les principaux constituants étaient le thiaméthoxame non modifié et le CGA322704. Il n'y avait pas de différence significative entre les sexes pour ce qui est de l'absorption, de la distribution, du profil des métabolites ou de l'élimination, ni parmi les régimes d'administration de dose. (N^{os} de l'ARLA : 1178128, 1178129, 1178149) Des souris MAG Tiflbm:MAG (mâles) ont reçu, par gavage, des doses de thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C sur le noyau thiazole pendant 14 jours, à raison de 118 mg/kg p.c./j. Le thiaméthoxame a été	

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
rapidement éliminé, principalement dans l'urine. Environ 72 % de la DA a été éliminé dans l'urine, et 19 % dans les matières fécales. Une quantité faible, mais mesurable, a été détectée dans l'air expiré (environ 0,2 % de la DA). Un grand nombre de métabolites ont été isolés dans l'urine et les matières fécales; cependant, seuls 3 constituants dans l'urine représentaient une quantité importante de la DA. Le constituant prédominant était le thiaméthoxame non modifié, qui représentait 33 à 41 % de la DA. Les 2 principaux métabolites étaient le CGA322704 (8 à 12 % de la DA) et le CGA265307 (9 à 18 % de la DA). Un autre métabolite important (R6, environ 2 % de la DA) a été isolé dans les matières fécales. (N° de l'ARLA : 1178132) Des souris TIF:MAG (mâles) ont reçu par voie alimentaire du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C sur le noyau oxadiazine pendant 29 jours, à raison de 0, 17, 81 ou 364 mg/kg p.c./j. Les animaux ont reçu par gavage une dose de 20 mg/kg p.c. de substance d'essai radiomarquée un jour après la fin de cette période d'administration de dose. Une 2e dose radiomarquée a été administrée 72 h après cette dose. L'absorption (basée sur l'élimination par voie urinaire) était d'environ 70 %, peu importe la dose. Environ 70 % de la DA a été éliminé par l'urine sur une période de 72 h, l'élimination par les matières fécales représentant le reste, peu importe la dose. La majeure partie de l'élimination par l'urine et les matières fécales se produisait dans les 24 h suivant l'administration de la dose. Le thiaméthoxame non modifié représentait la majeure partie de la radioactivité dans l'urine, tandis que le CGA322704 et le CGA265307 (les principaux métabolites dans l'urine et les matières fécales) et le CGA353968 (métabolite mineur dans l'urine et les matières fécales) étaient présents. Dans le plasma, 6 h après l'administration de la dose, le CGA265307 était le principal métabolite (43 à 55 % de la radioactivité dans le plasma) et le thiaméthoxame non modifié et le métabolite CGA322704 représentaient 17 à 26 % et 20 à 26 % de la radioactivité dans le plasma, respectivement. La bile contenait de faibles concentrations de thiaméthoxame non modifié, de CGA265307 et de CGA322704, tandis qu'un métabolite appelé R6 représentait 15 à 22 % de la DA. Les profils métaboliques dans les échantillons de bile et de plasma ne semblaient pas être tributaires de la dose. Six heures après l'administration de la dose, le foie contenait de faibles concentrations de thiaméthoxame non modifié, de CGA265307 et de CGA322704. (N° de l'ARLA : 859906) Du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C (noyau oxadiazine) a été administré à des souris TiF:MAG mâles et des rats Tif:RAI mâles par gavage, à une dose de 100 mg/kg p.c., et les animaux ont été sacrifiés à plusieurs intervalles, jusqu'à 24 h après l'administration de la dose. Les concentrations maximales dans le sang ont été atteintes 0,5 h (souris) et 6 h (rats) après l'administration. Les demi-vies d'élimination dans le sang étaient de 4 h (souris) et 3 h (rats). Le thiaméthoxame non modifié était le principal composant des extraits sanguins (78 % chez la souris, 82 % chez le rat). Chez la souris, le CGA322704, le CGA265307 et le CGA330050 ont été détectés à des concentrations comparables (10 à 15 %). Chez le rat, le CGA322704 a été détecté dans le sang (16 %) avec seulement des traces de CGA265307 (0,3 %). Le CGA330050 n'a pas été détecté. (N^{os} de l'ARLA : 859910, 859911) Des rats Tif:RAIf (mâles) et des souris Tif:MAG (mâles) ont reçu du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C (noyau oxadiazine) par le régime alimentaire à des doses de 2 500 (souris) et 3 000 (rats) ppm pendant 1 ou 10 semaines. Le thiaméthoxame et les métabolites CGA322704, CGA265307 et CGA330050 étaient également répartis entre les globules rouges et le plasma. On a observé une différence de métabolisme selon l'espèce. Chez la souris, les concentrations plasmatiques du thiaméthoxame diminuaient, et celles de CGA322704 et de CGA265307 augmentaient avec la durée d'administration de la dose, alors que chez le rat, les concentrations plasmatiques de thiaméthoxame augmentaient d'environ 2,7 fois et celles des métabolites diminuaient avec la durée d'administration de la dose. Après 10 semaines d'administration par le régime alimentaire, le CGA265307 était présent dans le plasma de la souris à des concentrations 108 fois plus élevées que dans le plasma du rat. (N° de

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
l'ARLA : 859909) Des fractions hépatiques extraites de rats, de souris et d'humains ont été utilisées pour comparer la métabolisation du thiaméthoxame in vitro dans le foie des différentes espèces. Selon la voie métabolique en cause (soit par perte oxydative du noyau oxadiazine pour former du CGA322704, soit par N-déméthylation oxydative pour former du CGA330050), les taux de métabolisation dans le foie de la souris étaient 54 fois (via le CGA322704) et 87 fois (via le CGA330050) plus élevés que dans le foie du rat, et 371 fois et 238 fois plus élevés, respectivement, que dans le foie humain. (N° de l'ARLA : 859909) Du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C (noyau oxadiazine) a été administré par gavage à des souris Tif:MAG (mâles/femelles) à une dose unique de 0,5 ou de 100 mg/kg p.c., et les souris ont été sacrifiées 3 jours plus tard. L'absorption était élevée (74 à 93 % de la DA) et était similaire chez les femelles et les mâles et dans les deux groupes de doses, et ne semblait pas être saturée à la dose élevée. À la dose faible, les résidus dans les tissus 72 h après l'administration étaient en faibles concentrations, les quantités les plus grandes se trouvant dans le foie. À la dose élevée, les concentrations de résidus dans les tissus 72 h après l'administration de la dose étaient environ 200 fois plus élevées, ce qui correspondait à l'augmentation de la dose par un facteur de 200. Les concentrations de résidus étaient les plus élevées dans le foie. Les femelles retenaient une plus grande quantité de radioactivité que les mâles. Pour tous les groupes de doses, la radioactivité totale dans le corps était ≤ 1 % de la DA au sacrifice à 72 h. (N° de l'ARLA : 859907) Du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C (noyau oxadiazine) a été administré par gavage en dose unique de 0,5 ou 100 mg/kg p.c. à des souris Tif:MAG (mâles/femelles), et les souris ont été sacrifiées 3 jours plus tard. Les profils des métabolites dans l'urine et les matières fécales étaient indépendants du sexe et de la dose. Le thiaméthoxame non modifié était le principal composant dans les matières fécales, représentant 28 à 44 % de la DA. Les principaux métabolites dans les matières fécales étaient le CGA265307 et le CGA322704, représentant 16 à 22 % et 12 à 18 % de la DA, respectivement. (N° de l'ARLA : 859908) Dans une étude spéciale sur le métabolisme, les métabolites du thiaméthoxame dans le plasma et le foie des rats et des souris ont été comparés après l'administration par le régime alimentaire pendant 1 semaine à 50 semaines. Des échantillons de sang et de foie provenant de plusieurs études par le régime alimentaire ont été utilisés pour cette étude. Après 50 semaines d'administration de thiaméthoxame, les concentrations de thiaméthoxame dans le plasma étaient relativement similaires chez les 2 espèces, alors que les concentrations de métabolites étaient sensiblement plus élevées dans le plasma de la souris que dans celui du rat. Les concentrations de CGA 265307 étaient environ 22 fois plus élevées dans le plasma de la souris que dans celui du rat après 1 semaine d'administration. Après 10 semaines d'administration, la concentration de CGA 265307 dans le plasma de la souris avait augmenté d'environ 3,6 fois par rapport à la concentration observée après 1 semaine d'administration, tandis que dans le plasma du rat, elle avait diminué. Les concentrations de CGA265307 et de CGA330050 dans le plasma étaient jusqu'à 140 fois et 15 fois plus élevées, respectivement, chez la souris que chez le rat. Chez les souris Tif:MAG et CD-1 ayant ingéré des aliments contenant 2 000 ppm du métabolite CGA322704 pendant jusqu'à 20 semaines, seuls le CGA322704 et le CGA265307 ont été détectés dans le plasma. La principale différence entre le métabolisme du rat et de la souris est la production du métabolite CGA330050 chez la souris. (N° de l'ARLA : 859912)

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicité aiguë	
Voie orale Souris CD-1 N° de l'ARLA : 1178092	DL_{50} = 783/964 mg/kg p.c. mâles/femelles DL_{50} combinées = 871 mg/kg p.c. Toutes les morts sont survenues en deçà de 1 journée après l'administration de la dose. Les signes cliniques observés le jour de l'administration de la dose comprenaient des convulsions cloniques, ↓ mouvements spontanés ou position couchée. La prise de poids corporel était souvent ↓ chez les femelles survivantes le jour suivant l'administration de la dose. Modérément toxique
Voie orale Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA : 1178091	DL_{50} = 1 563 mg/kg p.c. Toutes les morts sont survenues dans les 6 h suivant l'administration de la dose. Les signes cliniques observés le jour de l'administration de la dose comprenaient la ptose, une ↓ des mouvements spontanés et des convulsions toniques. La prise de poids corporel était ↓ pendant 2 jours après l'administration de la dose chez tous les animaux. Légèrement toxique
Voie orale (métabolite : CGA322704) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA : 1178093	**DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.** Aucune mortalité constatée. Les signes cliniques comprenaient des tremblements, l'horripilation et une posture voûtée chez tous les animaux qui avaient récupéré au jour 1. **Faible toxicité**
Voie cutanée Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA : 1178094	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Aucune mortalité ni signe clinique de toxicité ni d'effet sur le p.c. Faible toxicité
Inhalation (par le nez seulement) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA : 1178095	CL_{50} > 3,72 mg/L Aucune mortalité ou signe clinique de toxicité. Légère ↓ p.c. chez 2 femelles ayant reçu la dose élevée au jour d'étude 7, récupération constatée au jour 14. Faible toxicité
Irritation oculaire Lapins japonais blancs N° de l'ARLA : 1178096	CMM = 0 CIM = 10,0 (1 h) Légère rougeur conjonctivale et gonflement observés après 1 h, avec fermeture des yeux et écoulements supérieurs à la normale. Tous les signes d'irritation étaient absents après 24 h. Irritation minime

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation cutanée Lapins japonais blancs N° de l'ARLA : 1178097	CMM = 0 CIM = 0 Aucun signe d'irritation chez les animaux étudiés. Non irritant
Sensibilisation cutanée (maximisation) Cobayes blancs Pirbright N° de l'ARLA : 1178099	N'est pas un sensibilisant cutané.
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 90 jours Souris Tif:MAGf N^{os} de l'ARLA : 1178100, 1178101	DSENO = 14/19 mg/kg p.c./j mâles/femelles DMENO = 176/231 mg/kg p.c./j mâles/femelles Effets à la DMENO : ↑ hypertrophie hépatocellulaire; ↓ poids des reins (mâles).
Toxicité par voie orale (gavage), 28 jours, étude de détermination des doses Rats Tif:RAlf mâles N° de l'ARLA : 1178137	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. 100 mg/kg p.c./j : modification hyaline de l'épithélium tubulaire rénal (effet absent chez les animaux ayant reçu une dose élevée); ≥ 300 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie, dilatation du bassinet du rein, hypertrophie hépatocellulaire, ↑ modification des graisses corticosurrénales; 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c., ↓ protéine plasmatique, ↑ AST, PA et GGT, ↓ poids du thymus.
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 28 jours Rats Tif:RAlf N^{os} de l'ARLA : 1178135, 859918	DSENO = 8,0/211 mg/kg p.c./j mâles/femelles DMENO = 82/763 mg/kg p.c./j mâles/femelles Effets à la DMENO : modification hyaline minime à modérée de l'épithélium tubulaire rénal, prolifération basophile des tubules rénaux, dilatation minime à modérée du bassinet du rein (mâles); ↓ p.c. et CA, ↑ cholestérol, urée et sodium, ↑ poids du foie, hypertrophie minime à marquée des cellules hépatiques, modification minime à modérée des matières grasses du cortex surrénal, ↑ poids absolu du rein, ↑ poids relatif des surrénales, cholangite fibreuse minime et focale des voies biliaires intrahépatiques, hypertrophie hépatocellulaire minime, dilatation minime du bassinet du rein, hypertrophie de l'épithélium folliculaire de la thyroïde (femelles). Le traitement des mâles a entraîné une ↑ accumulation de l'alpha 2u-globuline rénale. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les femelles traitées ou les animaux témoins des deux sexes.

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 90 jours Rats Tif:RAlf N[os] de l'ARLA : 1178103, 859915	DSENO = 1,7/93 mg/kg p.c./j mâles/femelles DMENO = 18/182 mg/kg p.c./j mâles/femelles Effets à la DMENO : modification hyaline minime à marquée de l'épithélium tubulaire rénal, ↑ fréquence des lésions tubulaires chroniques, dilatation légère à marquée du bassinet du rein (mâles); ↓ chlorure, ↓ sodium, infiltration lymphohistiocytaire minime du parenchyme hépatique, ↑ fréquence des lésions tubulaires chroniques et ↑ gravité de la néphrocalcinose, hématopoïèse extramédullaire dans la rate, modification minime à modérée des matières grasses du cortex surrénal (femelles). Le traitement des mâles à 5 000 ppm a entraîné une légère ↑ accumulation de l'alpha 2u-globuline rénale. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les femelles traitées ou les animaux témoins des deux sexes.
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 28 jours Chiens Beagle N° de l'ARLA : 1178154	DSENO non établie (2/sexe/dose) 48/43 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai) : ↓ p.c. et CA, ↑ urée, ↓ poids du thymus, accumulation minime de pigments à l'intérieur des cellules hépatiques de Kupffer, atrophie minime à modérée de la zone marginale de la pulpe blanche de la rate, atrophie du thymus minime à marquée; ↑ Ht, Hb et GR, leucopénie, ↑ ALT, ↑ poids de la thyroïde (mâles); ↓ nombre de globules blancs, ↑ créatinine, ↓ poids absolu du cerveau (femelles).
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 90 jours Chiens Beagle N° de l'ARLA : 1178104	DSENO = 8,2/9,3 mg/kg p.c./j mâles/femelles DMENO = 32/34 mg/kg p.c./j mâles/femelles Effets à la DMENO : ↑ temps de Quick, ↓ calcium et rapport A/G, ↓ ALT; ↓ cholestérol et phospholipides (mâles); ↓ albumine (femelles)
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 12 mois Chiens Beagle N° de l'ARLA : 1178105	DSENO = 4,1/4,5 mg/kg p.c./j mâles/femelles DMENO = 21/25 mg/kg p.c./j mâles/femelles Effets à la DMENO : ↑ créatinine et urée, ↓ ALT; atrophie des tubules séminifères (mâles); ↓ transitoire de la CA (femelles)
Toxicité par voie cutanée, 28 jours Rats Tif:RAlf N° de l'ARLA : 1178136	DSENO = 250/60 mg/kg p.c./j mâles/femelles DMENO = 1 000/250 mg/kg p.c./j mâles/femelles Effets à la DMENO : légère ↓ p.c., modification minime de la hyaline tubulaire dans les reins (mâles); ↑ glucose et PA, infiltration cellulaire inflammatoire minime dans le foie, dégénérescence hépatocellulaire minime (femelles)
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 78 semaines	DSENO = 2,6/3,7 mg/kg p.c./j mâles/femelles DMENO = 64/88 mg/kg p.c./j mâles/femelles Effets à la DMENO : hypertrophie hépatocellulaire, foyer d'altération

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Souris Tif:MAGf N[os] de l'ARLA : 1178113 et 1178114	cellulaire, nécrose d'hépatocytes uniques, ↑ activité mitotique, infiltration cellulaire inflammatoire, dépôt de pigments; hyperplasie des cellules de Kupffer (mâles); ↑ poids du foie, ↑ fréquence d'adénomes hépatocellulaires (femelles); ≥ 162/215 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence d'adénocarcinomes hépatocellulaires; ↑ poids du foie, ↑ fréquence d'adénomes hépatocellulaires (mâles); 354/479 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence d'hypertrophie hépatocellulaire, nécrose d'hépatocytes uniques, infiltration cellulaire inflammatoire et pigmentation des cellules de Kupffer (sacrifice au milieu de l'essai, après 9 mois), ↓ p.c. et prise de p.c., hématopoïèse extramédullaire dans la rate, hyperplasie épithéliale dans l'estomac glandulaire. Aux doses de 0/0, 0,7/0,9, 2,6/3,7, 64/88, 162/215 ou 354/479 mg/kg p.c./j, respectivement chez les mâles/femelles : Adénomes hépatocellulaires mâles : 11/50[a], 5/50, 10/49, 17/50, 27/50**, 40/50** femelles : 0/50[a], 0/50, 0/50, 5/50*, 8/50**, 31/50** (Plage chez les témoins historiques : mâles 10-46 %; femelles 0-8 %) Carcinomes hépatocellulaires mâles : 1/50[a], 4/50, 2/50, 5/50, 7/50*, 20/50** femelles : 0/50[a], 0/50, 0/50, 0/50, 2/50, 11/50** (Plage chez les témoins historiques : mâles 0-24 %; femelles 0-2 %) Données combinées (adénomes ou carcinomes) mâles : 12/50[a], 7/50, 12/50, 19/50, 27/50**, 45/50** femelles : 0/50[a], 0/50, 0/50, 5/50*, 9/50**, 32/50** * $p < 0,05$ par rapport aux témoins ** $p < 0,01$ par rapport aux témoins [a] désigne une tendance linéaire, $p < 0,01$ Signes d'oncogénicité
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 2 ans Rats Tif:RAlf N[os] de l'ARLA : 1178121, 1178122, 1178123, 859916 et 859917	DSENO = 21/50 mg/kg p.c./j mâles/femelles DMENO = 63/155 mg/kg p.c./j mâles/femelles Effets à la DMENO : légère ↑ consommation d'eau, ↑ fréquence de l'infiltration des lymphocytes dans les reins et néphropathie chronique (mâles); ↓ prise de p.c., ↑ fréquence des foyers d'altération cellulaire dans le foie, ↑ fréquence des lésions tubulaires chroniques dans les reins (femelles); Aucun signe d'oncogénicité. Le traitement des mâles à 1 500 ppm pendant 52 semaines ou 2 ans a entraîné une légère ↑ accumulation de l'alpha 2u-globuline rénale. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les femelles traitées ou les animaux témoins des deux sexes.

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Mutation inverse sur bactéries N° de l'ARLA : 1178144	Résultat négatif chez les souches de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537, et dans la souche WP2uvrA d'*Escherichia coli*, avec et sans activation métabolique.
Mutation inverse sur bactérie N° de l'ARLA : 1188411	Résultat négatif chez les souches de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537, avec et sans activation métabolique.
Aberrations chromosomiques in vitro N° de l'ARLA : 1178145	Résultat négatif dans les cellules V79 du hamster chinois, avec et sans activation métabolique.
Synthèse non programmée de l'ADN in vitro N° de l'ARLA : 1178148	Résultat négatif dans les hépatocytes primaires chez les rats Tif:RAlf, avec et sans activation métabolique.
Aberrations chromosomiques in vitro N° de l'ARLA : 1178146	Résultat négatif dans les cellules ovariennes (CCL 61) du hamster chinois, avec et sans activation métabolique.
Micronoyau de la moelle osseuse, in vivo N° de l'ARLA : 1178147	Résultat négatif chez la souris Tif:MAGf, avec et sans activation métabolique.
Étude de détermination des doses, voie orale (par le régime alimentaire), reproduction Rats Tif:RAlf N° de l'ARLA : 1178127	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. ≥ 75 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. pendant la période de préaccouplement (femelles); ≥ 126/136 mg/kg p.c./j : ↓ CA pendant la période de préaccouplement; 241/275 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai) : ↓ prise de p.c. pendant la période de préaccouplement (mâles); ↓ prise de p.c. pendant la lactation (femelles).
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 2 générations, reproduction Rats Tif:RAlf N^{os} de l'ARLA : 1178124, 1178125, 1178126, 1178143, 1063161, 1996080, 1997353	Toxicité pour les parents : DSENO = 1,8/202 mg/kg p.c./j, mâles/femelles DMENO = 61/non déterminée (DME), mâles/femelles Effets à la DMENO : ↑ fréquence de modification hyaline dans les tubules rénaux (F_0 et F_1) et dans les cylindres tubulaires rénaux (F_0) (mâles) 158/202 mg/kg p.c./j : légère ↓ prise de p.c. (F_0 et F_1), ↑ fréquence de cylindres tubulaires rénaux (F_1) (mâles); modification hyaline dans les tubules rénaux (1 femelle F_1) (femelles). Toxicité pour les descendants : DSENO = 2,4 mg/kg p.c./j DMENO = 79 mg/kg p.c./j

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Effets à la DMENO : ↓ p.c. et prise de p.c. (F_{2a} et F_{2b}, JPN 7, 14 ou 21) (femelles); 202 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et prise de p.c. (F_{1a}, F_{1b}, F_{2a} et F_{2b} JPN 7, 14 ou 21). Toxicité pour la reproduction : DSENO = 0,6/79 mg/kg p.c./j, mâles/femelles DMENO = 1,8/202 mg/kg p.c./j, mâles/femelles Effets à la DMENO : ↑ fréquence et gravité de l'atrophie des tubules séminifères dans les testicules (F_1 : 6/30, 8/30, 15/30, 24/30 et 14/30 à 0, 10, 30, 1 000 et 2 500 ppm) (mâles); légère ↓ tailles moyennes de la portée à la naissance (F1a et F1b) (femelles); 158 mg/kg p.c./j : ↓ poids absolu des testicules (F_1) (mâles). Signe de sensibilité des jeunes (effets sur les testicules observés seulement après une exposition *in utero* et postnatale). Des résultats équivoques sur la motilité des spermatozoïdes (↓ à toutes les doses d'essai, sans relation apparente avec la dose), ont été évalués dans une étude complémentaire distincte qui n'a révélé aucun effet du traitement sur la motilité des spermatozoïdes; cependant, l'étude n'a été menée que sur des animaux F_0, alors que l'atrophie des tubules séminifères a été observée chez des animaux F_1.
Étude complémentaire : Étude des spermatozoïdes (10 semaines par voie alimentaire) Rats Tif:RAlf N° de l'ARLA : 1178125	Étude complémentaire. 165 mg/kg p.c./j (DME) : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA. Aucun effet lié au traitement sur le nombre total de spermatozoïdes dans les testicules ou de concentration de spermatozoïdes dans le fluide luminal de la queue de l'épididyme, la motilité des spermatozoïdes épididymaires ou la morphologie des spermatozoïdes.
Toxicité par voie orale, régime alimentaire, 2 générations, reproduction Rats Tif:RAlf N^{os} de l'ARLA : 859896 à 859905	Toxicité pour les parents : DSENO = 3,0/3,1 mg/kg p.c./j, mâles/femelles DMENO = 62/62 mg/kg p.c./j, mâles/femelles Effets à la DMENO : ↑ fréquence de cylindres tubulaires rénaux et de gouttelettes d'hyaline (F_0 et F_1) (mâles); ↓ poids absolu de l'hypophyse (15 %) (F_0) (femelles); 156/159 mg/kg p.c./j : ↑ poids relatif du foie (F_1); ↓ p.c., prise de p.c. et CA (F_0), ↑ poids relatif des surrénales et des reins (F_0), ↑ hyperplasie du cortex surrénal (F_0) (mâles). Toxicité pour les descendants : DSENO = 62/62 mg/kg p.c./j femelles DMENO = 156/159 mg/kg p.c./j femelles

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Effets à la DMENO : mort des petits (semaines 3 à 4), ↓ poids de la portée (F_1 et F_2, pendant la lactation); séparation préputiale différée (mâles F_2). Toxicité pour la reproduction : DSENO = 1,2/159 mg/kg p.c./j, mâles/femelles DMENO = 3,0/non déterminée (DME) mâles/femelles Effets à la DMENO : ↓ nombre total de spermatozoïdes et nombre de spermatozoïdes/poids en grammes des testicules (F_1) (mâles); ≥ 62 mg/kg p.c./j : ↑ poids relatif de l'épididyme et des testicules (F_1) (mâles); 156 mg/kg p.c./j : séparation préputiale légèrement différée (F_1), ↑ poids absolu de l'épididyme (F_1), ↑ poids de la vésicule séminale (F_0), ↑ nombre de spermatozoïdes présentant une réduction des vitesses linéaires, curvilinéaires et moyennes (F_1), ↑ fréquence de spermatozoïdes anormaux (F_0), désorganisation/perte minimale de cellules germinales et vacuolisation des cellules de Sertoli dans les testicules (F_1) (mâles). Signe de sensibilité des jeunes (effets sur les spermatozoïdes observés seulement après une exposition *in utero* et postnatale).
Étude de détermination des doses, toxicité pour le développement par voie orale (gavage) Rats Tif:RAlf N^{os} de l'ARLA : 1178116 et 1178117	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. Toxicité maternelle : ≥ 500 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. (pendant la première moitié de la période d'administration de la dose), ↓ CA (pendant l'administration de la dose); 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. (pendant la première moitié de la période d'administration de la dose), horripilation, hypoactivité et posture voûtée (pendant l'administration de la dose). Toxicité pour le développement : 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. des fœtus
Toxicité pour le développement par voie orale (gavage) Rats Tif:RAlf N° de l'ARLA : 1178115	Toxicité maternelle : DSENO : 30 mg/kg p.c./j DMENO : 200 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c. (pendant la première moitié de la période d'administration de la dose), ↓ CA (pendant l'administration de la dose). Toxicité pour le développement : DSENO : 200 mg/kg p.c./j DMENO : 750 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c. des fœtus, ↑ fréquence d'effets sur le squelette

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	(6e sternèbre de forme asymétrique et ossification irrégulière de l'os occipital). Toxicité pour le développement en présence d'une toxicité maternelle.
Étude de détermination des doses, toxicité pour le développement par voie orale (gavage) Lapins russes Chbb:HM Nos de l'ARLA : 1178119 et 1178120	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. Toxicité maternelle : ≥ 50 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. et CA (pendant l'administration de la dose); ≥ 150 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. (pendant l'administration de la dose), ↓ poids moyen de l'utérus des mères gravides; 500 mg/kg p.c./j : toutes les mères étaient mortes entre les JG 10 et 16. Toxicité pour le développement : ≥ 150 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. des fœtus
Toxicité pour le développement par voie orale (gavage) Lapins russes Chbb:HM N° de l'ARLA : 1178118	Toxicité maternelle : DSENO = 50 mg/kg p.c./j DMENO = 150 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : 3 morts non prévues, contenu utérin hémorragique, écoulement hémorragique dans la région périnéale, ↓ p.c. (pendant l'administration de la dose), ↓ CA (pendant l'administration de la dose), ↑ perte post-implantation. Toxicité pour le développement : DSENO = 50 mg/kg p.c./j DMENO = 150 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c. des fœtus, légère ↑ fréquence d'effets sur le squelette (sternèbres fusionnées ou de forme asymétrique) – non statistiquement significatif, ↑ sur la base des fœtus seulement, et légèrement à l'extérieur de l'extrémité supérieure de la fourchette des témoins historiques). Toxicité pour le développement en présence d'une toxicité maternelle.
Étude de neurotoxicité aiguë par voie orale (gavage) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA : 1178165	DSENO = 100 mg/kg p.c. DMENO = 500 mg/kg p.c. Effets à la DMENO : fermeture palpébrale tombante, ↓ température rectale, ↑ force de préhension des membres antérieurs et ↓ activité locomotrice; Aucun signe de neuropathologie.
Étude de neurotoxicité par voie orale, 13 semaines, régime alimentaire	DSENO = 95/216 mg/kg p.c./j, mâles/femelles (DME) Aucun effet systémique ou neurologique lié au traitement n'a été observé dans cette étude.

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA : 1178133	
Étude de neurotoxicité pour le développement par voie orale, détermination des doses, régime alimentaire Rats Alpk:APfSD N° de l'ARLA : 1036615	**La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses.** **Mères :** 213 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. (légère à cette dose; pendant la gestation) et CA (JG 11-18, JPN 8-11); 362 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et CA (pendant la gestation et la lactation). **Descendants :** 213 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. des petits (à la naissance); ↓ prise de p.c. (JPN 15 et 22) (mâles). 362 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et prise de p.c. des petits (à la naissance et pendant la période postnatale).
Étude de neurotoxicité pour le développement par voie orale, régime alimentaire Rats Alpk:APfSD N^{os} de l'ARLA : 1036606 à 1036611, 1036617 à 1036621	Toxicité maternelle : DSENO = 35 mg/kg p.c./j DMENO = 298 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c., prise de p.c. et CA (pendant la gestation et la lactation). Toxicité pour les descendants : DSENO = 35 mg/kg p.c./j DMENO = 298 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c. des petits, ↓ poids absolu du cerveau (JPN 12), importante ↓ de l'épaisseur du cortex dorsal, de la largeur du thalamus, de la largeur globale du thalamus/cortex et de la largeur de l'hippocampe (JPN 63); ↓ poids absolu du cerveau (JPN 63), importante ↓ de la couche moléculaire du cervelet et de la longueur du cervelet (JPN 12), maturation sexuelle différée, importante ↓ de l'épaisseur du cortex piriforme, de l'épaisseur du corps calleux et de la hauteur du thalamus (JPN 63) (mâles); importante ↓ de la largeur du thalamus (JPN 12) (femelles). Effets graves chez les jeunes en présence d'une toxicité maternelle.
Effets sur les paramètres biochimiques dans le foie, étude par le régime alimentaire, 14 jours Souris Tif:MAGf N° de l'ARLA : 1178140	20 mg/kg p.c./j : légère ↑ de l'activité des enzymes PROD et BROD (femelles); ≥ 74/92 mg/kg p.c./j : ↑ de l'activité des enzymes PROD et BROD; légère ↑ de l'activité des enzymes PROD et BROD (mâles); légère ↑ de l'activité de l'EROD (femelles); 367/486 mg/kg p.c./j : légère ↑ poids du foie, ↑ modérée de la teneur en cytochrome P450, ↑ légère à modérée de l'activité de plusieurs enzymes microsomales, légère ↑ de la glutathion-S-transférase cytosolique; ↑ de

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	l'activité des enzymes PROD et BROD (mâles); légère ↑ teneur en protéines microsomales dans le foie (femelles).
Évaluation de la prolifération des cellules hépatiques, étude par le régime alimentaire (3, 7, 13, 27 ou 59 jours) Souris Tif:MAGf N° de l'ARLA : 1178141	20 mg/kg p.c./j : ↑ indice de marquage BrdU (jour 7) (femelles); 72/87 mg/kg p.c./j : ↑ indice de marquage BrdU (mâles : jours 13, 27 et 59; femelles : jours 7 et 13); 386/463 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie, foie tacheté, modification des lipides et de la glycogénèse hépatocellulaire, nécrose hépatocellulaire, apoptose et pigmentation après 59 jours, ↑ indice de marquage BrdU (jours 3, 7, 13 et 59).
Détermination de l'induction des enzymes hépatiques, étude par le régime alimentaire (7, 14, 28 ou 60 jours) Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA : 859919	≥ 448 mg/kg p.c./j : légère ↓ teneur en protéines cytosoliques (28 jours), légère ↓ activité de la glutathion réductase (60 jours), ↑ activité de la glutathion S-transférase et de la γ-glutamylcystéine synthétase (à tous les moments d'observation); 976 mg/kg p.c./j : légère ↓ teneur en protéines cytosoliques (60 jours).
Détermination des paramètres indicateurs de stress oxydatif, étude par le régime alimentaire (7, 14, 28 ou 60 jours) Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA : 859920	Aucune mortalité liée au traitement ni aucun signe clinique de toxicité n'ont été relevés. ≥ 448 mg/kg p.c./j : légère ↑ concentration moyenne libre de 8-isoprostane F2α dans le plasma (à partir du jour 14), ↑ concentration hépatique moyenne de glutathion réduit (à tous les moments d'observation); 976 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. final, ↓ prise de p.c. (pendant toute l'étude), légère ↓ concentration moyenne de 8-isoprostane F2α dans le foie (7 jours), légère ↓ concentration hépatique moyenne de glutathion oxydé (à 28 jours). Il n'y avait aucune indication de stress oxydatif dans le foie des souris traitées, comme l'indique le peu de changement dans les antioxydants (α-tocophérol) ou les indicateurs de peroxydation (glutathion oxydé et malondialdéhyde).
Comparaison de l'hépatotoxicité du thiaméthoxame chez des souris sevrées (21 jours) et adultes, étude par le régime alimentaire, 7 jours Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA : 859925	Dans cette étude, on n'a relevé aucune mortalité, aucun signe clinique de toxicité ni aucun effet sur le poids corporel ni aucune altération des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques chez les souris adultes ou sevrées. Adultes : ≥ 62 mg/kg p.c./j : ↓ niveaux de cholestérol; 314 mg/kg p.c./j : vacuolisation centrolobulaire et ↓ éosinophilie hépatique. Animaux sevrés : ≥ 151 mg/kg p.c./j : ↓ niveaux de cholestérol; 314 mg/kg p.c./j : vacuolisation centrolobulaire et ↓ éosinophilie hépatique

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	(même fréquence, mais gravité moindre que chez les adultes). Les concentrations de thiaméthoxame et de CGA265307, CGA322704 et CGA330050 étaient plus élevées chez tous les animaux sevrés que chez les adultes, mais sans augmentation de la toxicité hépatique.
Évaluation histochimique de l'apoptose hépatique, étude par le régime alimentaire (3, 7, 13, 27, 59 jours, 9 mois) Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA : 859914	Dans cet examen rétrospectif, les observations suivantes ont été tirées d'études sur l'exposition des souris par le régime alimentaire pendant diverses périodes : ≥ 25 mg/kg p.c./j : importante ↑ nombre de figures apoptotiques, la plupart localisées de façon centrolobulaire, souvent adjacentes aux veines centrales (après 59 jours); 314 mg/kg p.c./j : importante ↑ nombre de figures apoptotiques, la plupart localisées de façon centrolobulaire, souvent adjacentes aux veines centrales (après 9 mois).
Comparaison de l'hépatotoxicité des métabolites chez 2 souches différentes de souris, étude par le régime alimentaire (1, 10, 20 semaines) Souris Tif:MAGf et CD-1 mâles N^{os} de l'ARLA : 859927 859928, 859933, 859934, 859935	Les animaux ont reçu 0 ou 2 500 ppm de thiaméthoxame (~ 0 ou 314 mg/kg p.c./j), 2 000 ppm de CGA322704 ou 500 ppm de CGA265307 pendant 20 semaines. Dans cette étude, on n'a relevé aucun signe clinique de toxicité, d'effet sur l'hématologie ni de résultat macroscopique ou de mortalité liés au traitement. Aucune ↑ de l'indice de marquage au BrdU chez les souris traitées avec le CGA322704, à quelque moment que ce soit. Souris Tif:MAGf : CGA322704 : légère ↓ p.c., ↓ EA (semaines 1-4, moindre pendant les semaines 5-8), ↓ poids des reins (1 et 20 semaines), ↑ poids du foie (10 et 20 semaines); CGA265307 : légère ↑ p.c., ↑ poids du foie (10 semaines), ↓ indice médian de marquage au BrdU (10 semaines); thiaméthoxame : ↓ protéines totales et cholestérol plasmatique (à tous les moments d'observation), ↓ albumine et ↑ infiltration cellulaire inflammatoire et indice médian de marquage au BrdU (20 semaines), ↑ apoptose hépatocellulaire (10 semaines), ↓ poids des reins et ↑ poids du foie (1, 10 et 20 semaines), ↑ ALT, nécrose hépatocellulaire et hypertrophie hépatocellulaire caractérisée par des hépatocytes élargis en zones centrolobulaires et médianes avec ↑ quantités de glycogène cytoplasmique, de gras et de SER (10 et 20 semaines). Souris CD-1 : CGA322704 : ↓ p.c. (10 animaux sacrifiés prématurément aux semaines 10 et 11), ↓ EA (semaines 1-4, moindre pendant les semaines 5-8), ↓ poids des reins (1, 10 et 20 semaines), ↓ poids du foie (1 semaine); CGA265307 : ↓ poids des reins (10 semaines); thiaméthoxame : légère ↓ p.c., légère ↓ albumine plasmatique, protéines totales et cholestérol plasmatique (à tous les moments d'observation), ↑ ALT, ↓ poids des reins, ↑ nécrose hépatocellulaire, ↑ apoptose hépatocellulaire et pigmentation, ↑ indice médian de marquage au BrdU et ↑ hypertrophie hépatocellulaire caractérisée par des hépatocytes élargis en zones centrolobulaires et médianes avec ↑ quantités de glycogène cytoplasmique, de gras et de SER (10 et 20 semaines), ↑ infiltration cellulaire inflammatoire (20 semaines).

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Une toxicité hépatique similaire a été observée chez 2 souches de souris; elle a été attribuée principalement au thiaméthoxame et non aux métabolites principaux.
Évaluation de la prolifération des cellules hépatiques, étude de 40 semaines par le régime alimentaire Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA : 859932 (étude satellite de l'étude de l'ARLA n° 859923)	≥ 62 mg/kg p.c./j : ↑ indice mitotique hépatocellulaire (indice de marquage au BrdU).
Rôle de l'oxyde nitrique dans le développement de l'hépatotoxicité, étude in vitro Souris Tif:MAG N° de l'ARLA : 859924	Le métabolite CGA265307 a inhibé l'oxyde nitrique synthase dans une mesure similaire à celle de l'inhibiteur sélectif de l'iNOS L-NAME. Le thiaméthoxame et les métabolites CGA322704, CGA330050, NOA421276, NOA412275 et NOA404617 n'ont pas été aussi efficaces pour inhiber l'enzyme iNOS pour une plage de concentrations du substrat allant de 0 à 0,5 mM.
Rôle de l'oxyde nitrique dans le développement de l'hépatotoxicité, étude par le régime alimentaire Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA : 859924	Les animaux ont reçu 0 ou 2 000 ppm de CGA652307 dans leur alimentation pendant 7 jours et ont reçu ensuite par injection intrapéritonéale 10 µL/kg de CCl_4, ou 0, 10 ou 20 µL/kg de CCl_4 seulement, par injection. Expérience in vivo : CGA652307 : aucun signe de toxicité hépatique. CGA652307 plus CCl_4 par i.p. : ↑ ALT (plus grande chez les animaux ayant reçu du CCl_4 seulement par i.p.), inhibition de l'oxyde nitrique synthase (du même ordre que l'inhibiteur sélectif de l'iNOS L-NAME); l'examen microscopique du foie n'a révélé aucun signe de toxicité hépatique (aucun autre détail n'est disponible). ≥ 10 µL/kg CCl_4 seulement par i.p. : légère ↑ ALT (concentration maximale 16 heures après l'administration de la dose), ↑ TNFα (16 heures après l'administration de la dose); 20 µL/kg CCl_4 seulement par i.p. : ↑ ALT, ↑ concentrations sériques de nitrite (20 heures après l'administration de la dose). Cette étude n'a causé aucune réduction de l'iNOS ou du NO in vivo.
Détermination du stress oxydatif dans le foie, étude par le régime alimentaire (10, 20, 30, 40 ou 50 semaines)	On n'a noté aucune mortalité liée au traitement ni aucun signe clinique de toxicité. ≥ 314 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. final, ↑ fréquence de structures lobulaires accentuées du foie, en corrélation avec des modifications du gras

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA : 859921	hépatique (après 10, 30 et 40 semaines), ↑ glutathion hépatique oxydé (après 10 et 50 semaines), ↑ activité moyenne de la γ-glutamylcystéine synthétase hépatique, activité moyenne de la glutathion S-transférase hépatique, concentration hépatique moyenne du glutathion réduit, hypertrophie hépatocellulaire et nécrose caractérisée par des hépatocytes élargis en zones centrolobulaires et médianes avec ↑ quantités de glycogène cytoplasmique, de gras et de SER (à tous les moments d'observation). 684 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de l'apoptose hépatocellulaire avec une localisation principalement centrolobulaire, légère ↓ concentration moyenne de 8-isoprostane F2α dans le foie (à partir de la semaine 20), ↑ glutathion hépatique oxydé (à tous les moments d'observation).
Évaluation de la prolifération des cellules hépatiques et de leur apoptose, étude par le régime alimentaire (10, 20, 30, 40 ou 50 semaines) Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA : 859923	On n'a constaté au cours de cette étude aucun signe clinique ni mortalité lié au traitement. ≥ 62 mg/kg p.c./j : nécrose hépatocellulaire affectant des cellules individuelles ou de petits groupes de cellules avec une localisation principalement centrolobulaire, souvent accompagnée de cellules inflammatoires (à partir de la semaine 40), structures lobulaires accentuées du foie, infiltration cellulaire inflammatoire du foie, en corrélation avec des modifications du gras hépatique (à partir de la semaine 30), ↑ fréquence ou gravité de la pigmentation caractérisée par des granules de pigments jaunes/bruns dans le cytoplasme des hépatocytes centrolobulaires (50 semaines), ↑ densités de la superficie médiane dans l'essai TUNEL; ≥ 151 mg/kg p.c./j : ↓ CA (à partir de la semaine 40), ↑ AST (à tous les moments d'observation) et ALT (à tous les moments d'observation), ↑ fréquence ou gravité de l'apoptose hépatocellulaire affectant des cellules individuelles ou de petits groupes de cellules avec une localisation principalement centrolobulaire (semaines 20 et 30), ↑ indice médian de marquage au BrdU (à partir de la semaine 40); ≥ 314 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. (50 semaines), ↓ CA (à partir de la semaine 9), ↑ poids relatif du foie (semaines 20 et 40), ↓ poids absolu des reins (à partir de la semaine 30), ↓ poids relatif des reins (semaines 30 et 40), ↑ fréquence de l'hypertrophie hépatocellulaire caractérisée par des hépatocytes élargis en zones centrolobulaires et médianes avec ↑ quantités de glycogène cytoplasmique, de gras et de SER (à partir de la semaine 30); 684 mg/kg p.c./j : ↑ poids relatif du foie (à partir de la semaine 10), ↓ poids absolu des reins (à partir de la semaine 10), ↓ poids absolu de la rate (semaine 40), ↑ poids relatif des testicules (semaines 20 et 40).
Comparaison de l'hépatotoxicité des métabolites chez deux espèces animales, étude par le régime alimentaire	Étude 1 (n[os] de l'ARLA : 859927, 859928, 859933, 859934, 859935) : 2 500 ppm de thiaméthoxame (~ 314 mg/kg p.c./j), 2 000 ppm de CGA322704 ou 500 ppm de CGA265307 administré à des souris mâles pendant 1, 10 ou 20 semaines.

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Souris Tif:MAG mâles; Rats Tif:RA1f femelles N° de l'ARLA : 859926	314 mg/kg p.c./j de thiaméthoxame : ↓ cholestérol plasmatique et protéines sériques (à partir de la semaine 1), ↑ ALT et hypertrophie hépatocellulaire, nécrose et apoptose (à partir de la semaine 10), ↑ AST, infiltration cellulaire inflammatoire et pigmentation dans le foie, taux de réplication des cellules hépatiques (semaine 20). CGA322704 et CGA265307 : aucun signe de toxicité hépatique. Étude 2 – CGA330050 : 0, 500 ou 1 000 ppm de CGA330050 administré à des souris mâles pendant 1 ou 10 semaines. ≥ 500 ppm : toxicité similaire observée chez les souris ayant reçu une dose de thiaméthoxame dans l'étude 1 (↓ cholestérol plasmatique [4 et 10 semaines]); 1 000 ppm : toxicité similaire observée chez les souris ayant reçu une dose de thiaméthoxame dans l'étude 1 (↓ protéines totales (4 et 10 semaines), ↑ hypertrophie des hépatocytes caractérisée par des hépatocytes centrolobulaires élargis pâles avec un cytoplasme floculaire ou microvésiculaire, hépatocytes apoptotiques présentant une nécrose monocellulaire et ↑ taux de réplication cellulaire (phase S) dans le foie (10 semaines). Étude 3 – CGA330050 : 0, 500 ou 1 000 ppm de CGA330050 administré à des rats (femelles) pendant 1 semaine. ≥ 500 ppm : ↓ cholestérol plasmatique, ↑ ALT et AST. Aucun effet sur le poids du foie.
Évaluation de la synthèse réplicative de l'ADN, étude par le régime alimentaire, 28 jours Rats Tif:RAIf mâles N° de l'ARLA : 1178139	La coloration immunohistochimique de sections hépatiques provenant d'animaux témoins et d'animaux ayant reçu la dose élevée (~ 711 mg/kg p.c./j) chez les mâles pour l'antigène nucléaire cellulaire proliférant n'a révélé aucun signe d'augmentation liée au traitement dans la fraction des hépatocytes qui synthétisent l'ADN en phase S.
Étude de l'induction des enzymes hépatiques, par voie alimentaire, 10 semaines Rats Tif:RAIf femelles N° de l'ARLA : 859922	On a observé aucun effet lié au traitement sur la teneur en protéines du foie ou les concentrations de cytochrome P450, de 7-éthoxy, de 7-pentoxy et de 7-benzyloxyrésorufine-O-désalkylase, de coumarine 7-hydroxylase, de l'hydroxylation de la testostérone, de l'hydroxylation de l'acide laurique 11 et 12, de l'UDP-glucuronosyltransférase, ainsi que sur le glutathion réduit et oxydé ou la γ-glutamylcystéine synthétase cytosolique après l'exposition au thiaméthoxame. ≥ 59 mg/kg p.c./j : légère ↓ activité de la méthoxyrésorufine O-déméthylase microsomale hépatique (1 semaine); 180 mg/kg p.c./j : légère ↑ activité de la glutathion S-transférase cytosolique hépatique, de l'époxyde hydrolase microsomale et de la β-

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	oxydation peroxysomale (10 semaines).
Évaluation de la prolifération des cellules hépatiques et de leur apoptose, étude par le régime alimentaire, jusqu'à 50 semaines Rats Tif:RAIf femelles N[os] de l'ARLA : 859929, 859930, 859931	Dans cette étude, on n'a relevé aucun effet lié au traitement sur la chimie clinique, l'analyse urinaire, le poids des organes, l'histopathologie, la prolifération des hépatocytes, le renouvellement cellulaire ou l'apoptose. ≥ 59 mg/kg p.c./j : ↑ volume urinaire (11 premières semaines), importante ↑ du pH de l'urine (semaine 11), ↓ phase S des hépatocytes mononucléaires (jusqu'à 31 semaines); 180 mg/kg p.c./j : ↑ posture voûtée ou signes cliniques de morbidité avant le sacrifice, ↑ taux de mortalité (jusqu'à 30 semaines), ↓ p.c., prise de p.c. et CA (3 premières semaines), ↓ EA (13 premières semaines), importante ↓ du pH de l'urine (semaines 21 à 42), ↑ fréquence des lésions rénales (bassin dilaté, élargi, pâle, surface rugueuse ou décolorée), rate (taille réduite, pâleur), vessie (distendue, sang dans l'urine) et thymus (petite taille), ↓ phase S des hépatocytes mononucléaires (11, 31, 41 et 51 semaines), ↓ nombre total de corps apoptotiques (2 semaines). Le traitement au thiaméthoxame jusqu'à 50 semaines n'a démontré aucun effet toxicologique spécifique sur le foie des rats.
Résumé des données sur le cholestérol provenant de diverses études afin de déterminer les effets récurrents qui pourraient être corrélés avec l'apparition de tumeurs dans les études à long terme et par le régime alimentaire. Souris Tif:MAG et CD-1; rats Tif:RAIf N° de l'ARLA : 859895	<u>Étude de 50 semaines par le régime alimentaire chez la souris (n° de l'ARLA : 859923)</u> : Réduction dépendante de la dose des niveaux de cholestérol plasmatique à 500 ppm, à partir de la semaine 10. <u>Étude de 7 jours par le régime alimentaire chez la souris</u> : ↓ niveaux de cholestérol plasmatique après 1, 4 et 7 doses quotidiennes et ↓ HDL et LDL après 4 et 7 doses quotidiennes de 350 mg/kg p.c./j. <u>Étude de 20 semaines par le régime alimentaire des effets du thiaméthoxame et de ses métabolites sur 2 souches de souris (n[os] de l'ARLA : 859927, 859928, 859933, 859934, 859935)</u> : ↓ cholestérol dans les deux souches de souris à 2 500 ppm pendant 1, 10 et 20 semaines. Ni le CGA322704 ni le CGA265307 n'ont modifié les niveaux de cholestérol plasmatique. <u>Étude de 50 semaines par le régime alimentaire chez le rat (n[os] de l'ARLA : 859929, 859930, 859931)</u> : Aucune altération des niveaux de cholestérol, liée au traitement chez les rats ayant reçu dans leur alimentation des doses de 0, 1 000 ou 3 000 ppm pendant 1, 10, 20, 30, 40 ou 50 semaines. <u>Étude du CGA330050 par le régime alimentaire pendant 10 semaines chez la souris (n° de l'ARLA : 859926)</u> : Souris ayant reçu du CGA330050 dans leur alimentation : ↓ cholestérol plasmatique après une exposition à 500 et 1 000 ppm pendant 1, 4 et 10 semaines. <u>Étude par le régime alimentaire de 4 semaines, avec 2 semaines de</u>

Type d'étude, espèce et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	récupération, chez la souris : ↓ niveaux de cholestérol plasmatique après l'administration de 2 500 ppm pendant 4 semaines, récupération constatée après 2 semaines de régime de contrôle. Activité de la HMG-CoA réductase chez la souris in vitro : Ni le thiaméthoxame ni ses métabolites n'ont inhibé la métabolisation de la HMG-CoA en mévalonate, métabolisation qui est médiée par la HMG-CoA réductase. Activité de la HMG-CoA réductase chez la souris in vivo : L'administration de 2 500 ppm dans le régime alimentaire pendant 20 semaines n'a pas affecté l'activité de la HMG-CoA réductase. Incorporation du 3H-mévalonate chez la souris – in vivo : Aucune altération liée au traitement du niveau de cholestérol après l'administration de 5 000 ppm pendant 7 jours, alors que le taux de squalène était ~ 4 fois plus élevé dans le foie des souris nourries au thiaméthoxame que chez les animaux témoins.

Tableau 3 Profil toxicologique de la préparation commerciale (insecticide Mainspring X)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë, voie orale (méthode d'ajustement des doses) Rat (Wistar) N° de l'ARLA : 2071414	DL_{50} (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. Faible toxicité
Exposition aiguë par voie cutanée Rat (Wistar) N° de l'ARLA : 2071415	DL_{50} (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. Faible toxicité
Toxicité aiguë, inhalation (exposition nasale seulement?) Rat (Wistar) N° de l'ARLA : 2071416	CL_{50} (mâles/femelles) > 5,04 mg/L Faible toxicité

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation cutanée Lapin (Néo-Zélandais blanc) N° de l'ARLA : 2071417	CMM= 0 CIM= 0,33 (1 h) Non irritant
Irritation oculaire Lapin (Néo-Zélandais blanc) N° de l'ARLA : 2071418	CMM = 1,56 CIM = 8,67 (1 h) Irritation minime
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobaye (LAL/HA/BR) N° de l'ARLA : 2071419	N'est pas un sensibilisant cutané.

Tableau 4 Valeurs de référence toxicologiques utilisées dans l'évaluation des risques du thiaméthoxame pour la santé humaine

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG[1] ou ME cible
Alimentaire aiguë, population générale	Étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat	DSENO = 35 mg/kg p.c./j Réduction du poids du cerveau et modifications morphométriques du cerveau	300
	Dose aiguë de référence = 0,1 mg/kg p.c.		
Exposition répétée, population générale	Résultats combinés d'études de toxicité pour la reproduction chez le rat sur 2 générations	DSENO = 1,2 mg/kg p.c./j Toxicité pour les testicules et les spermatozoïdes	300
	Dose journalière admissible = 0,004 mg/kg p.c./j		
Voie cutanée, court, moyen et long terme[2]	Résultats combinés d'études de toxicité pour la reproduction chez le rat sur 2 générations	DSENO = 1,2 mg/kg p.c./j Toxicité pour les testicules et les spermatozoïdes	300
Étude par inhalation, à court, moyen et long terme[3]	Résultats combinés d'études de toxicité pour la reproduction chez le rat sur 2 générations	DSENO = 1,2 mg/kg p.c./j Toxicité pour les testicules et les spermatozoïdes	300
Cancer	Non génotoxique et non oncogène chez le rat. Tumeurs hépatiques chez la souris liées à la plus grande capacité des souris, par rapport aux humains et aux rats, de métaboliser le thiaméthoxame en un métabolite hépatotoxique; approche fondée sur le seuil pour l'évaluation du risque de cancer.		

[1] FEG = facteur d'évaluation global; désigne le résultat de la multiplication du facteur d'incertitude par le produit des facteurs prescrits par la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins de l'évaluation des risques associés à l'exposition alimentaire; la marge d'exposition (ME) désigne la ME cible déterminée aux fins de l'évaluation de l'exposition professionnelle.

[2] Comme on a choisi une DSENO par voie orale, un facteur d'absorption cutanée a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.
[3] Comme une DSENO par voie orale a été choisie, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Tableau 5 Évaluation des risques pour les préposés M/C/A

Culture	Équipement d'application	Doses d'application[a] (kg p.a./ha)	Superficie traitée par jour[c]	Exposition par voie cutanée[d] (µg/kg p.c./j)	Exposition par inhalation[e] (µg/kg p.c./j)	ME cutanée[f]	ME par inhalation[g]	ME combinées[h]
Foliaire								
Plantes ornementales d'extérieur	Pulvérisateur à dos	$1{,}50 \times 10^{-4}$ kg p.a./L	150 L	0,05	0,02	26 621	59 147	18 358
Plantes ornementales cultivées en serre	Pulvérisateur à main, mise sous pression manuelle		3 800 L	1,17	1,24	1 025	969	498
	Pulvérisateur à main, mise sous pression		150 L	0,16	0,46	7 563	2 624	1 948
Sol								
Plantes ornementales cultivées en serre	Pulvérisateur à dos	$1{,}50 \times 10^{-4}$ kg p.a./L	150 L	0,05	0,02	26 621	59 147	18 358
	Pulvérisateur à main, mise sous pression manuelle		3 800 L	1,17	1,24	1 025	969	498
	Pulvérisateur à main, mise sous pression		150 L	0,16	0,46	7 563	2 624	1 948

Où M/C/A = préposés au mélange, au chargement et à l'application; ME = marge d'exposition.
[a] Dose maximale indiquée sur l'étiquette.
[c] Superficie maximale traitée par jour, d'après le tableau des superficies traitées par jour de la Division de l'évaluation sanitaire de l'ARLA, juillet 2010.
[d] Exposition cutanée en µg/kg/j = (exposition unitaire × superficie traitée par jour × dose d'application × FAC) / 70 kg p.c. Un facteur d'absorption cutanée (FAC) de 2,5 % a été appliqué dans l'évaluation des risques.
[e] Exposition par inhalation en µg/kg/j = (exposition unitaire × superficie traitée par jour × dose d'application) / 70 kg p.c.
[f] Basée sur une DSENO par voie cutanée de 1,2 mg/kg/j et une ME cible de 300.
[g] Basée sur une DSENO par inhalation de 1,2 mg/kg/j et une ME cible de 300.
[h] ME combinées = $1 / (1/ME_D + 1/ME_I)$.

Tableau 6 Évaluation des risques après traitement : plantes ornementales

Culture	Doses d'application[a] (kg p.a./ha)	Activités	Coefficient de transfert (cm^2/h)	RFFA (au jour 0 de l'application finale)	Exposition par voie cutanée[b] (µg/kg p.c./j)	ME cutanée[c]
Plantes ornementales cultivées en serre	0,15	Plantes destinées à la vente de fleurs coupées : récolte à la main, éboutonnage, taille manuelle	4 000	0,75	8,57	140
		Irrigation	1 750	0,75	3,75	320
		Toutes les autres activités	230	0,75	0,49	2 435
Plantes ornementales d'extérieur	0,15	Irrigation	1 750	0,46	0,30	3 963
		Toutes les autres activités	230	0,46	2,30	521

Où RFFA = résidus foliaires à faible adhérence; ME = marge d'exposition.
[a] Dose maximale indiquée sur l'étiquette, pour 1 000 L/ha; 15 g p.a./100 L = 0,15 kg p.a./ha. On a posé l'hypothèse de 2 applications à intervalle de 14 jours.
[b] Exposition cutanée (µg/kg/j) = RFFA × coefficient de transfert × 8 h / 70 kg. Un facteur d'absorption cutanée de 2,5 % a été appliqué.
[c] Valeurs fondées sur une DSENO par voie cutanée de 1,2 mg/kg p.c./j et une ME cible de 300.

Tableau 6 Devenir et comportement dans l'environnement

Des renseignements à jour sur le devenir et le comportement du thiaméthoxame et de ses produits de transformation sont présentés dans les documents PRVD2017-24 et PRSD2018-02.

Tableau 7 Renseignements sur la toxicité pour les prédateurs et les parasites et évaluation des risques liés au thiaméthoxame, pertinents pour l'évaluation de l'insecticide Mainspring X

Espèce	Étude [référence]	Critère d'effet toxicologique	CEE	QR (CEE/critère d'effet toxicologique)	NP dépassé?
Renseignements sur la toxicité liés au thiaméthoxame et évaluation des risques					
Arthropode prédateur (*Coccinella septempunctata*)	Contact (thiaméthoxame) [ERC2007-01]	DAL_{50} = 12,4 g p.a./ha (capacité de reproduction)	150 g p.a./ha	12	OUI
Arthropode prédateur (*Typhlodromus pyri*)	Contact (thiaméthoxame) [ERC2007-01]	DAL_{50} = 41 g p.a./ha (fécondité)	150 g p.a./ha	3,7	OUI
Arthropode parasitoïde (*Aphidius rhopalosiphi*)	Contact (thiaméthoxame) [ERC2007-01]	DAL_{50} = 0,131 g p.a./ha (capacité de reproduction)	150 g p.a./ha	1 145	OUI
Remarque : Le niveau préoccupant (NP) est établi à 2 pour les évaluations préliminaires du risque avec *Typhlodromus pyri* et *Aphidius rhopalosiphi*. Les évaluations de niveau supérieur utilisent un NP de 1.					

Références

A. Liste des études et des renseignements soumis par le titulaire

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
744689	[privacy information removed] 2003, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI
1672583	2008, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI
1817780	2009, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI
1992074	2004, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
859895	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): Changes in Plasma Cholesterol Levels during Dietary Feeding Studies, DACO: 4.4.5
859906	2000, Absorption, Metabolism and Excretion of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343 After Dietary Administration of CGA 293343 at Four Dose Levels in the Mouse, DACO: 4.5.9
859907	2002, Absorption, Distribution and Excretion of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343 in the Mouse after Oral Administration, DACO: 4.5.9
859908	2002, The Metabolism of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343 in the Mouse after Oral Administration, DACO: 4.5.9
859909	2002, Thiamethoxam: Comparative Metabolism in Mice and Rats in Vivo, and in Mouse, Rat and Human Liver Fractions in Vitro, DACO: 4.5.9
859910	2003, Blood Kinetics of CGA 293343 and its Metabolites in Male Rats After Oral Administration of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343, DACO: 4.5.9
859911	2003, Blood Kinetics of CGA 293343 and its Metabolites in Male Mice after Oral Administration of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343, DACO: 4.5.9
859912	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): Metabolism in Mice and Rats During Dietary Feeding Studies, DACO: 4.5.9
859914	1999, Histochemical Assessment of Hepatic Apoptosis Upon Treatment of Male Mice with CGA-293343 Tech. (Thiamethoxam) for Up to 9 Months, DACO: 4.8
859915	2000, Immunohistochemical Assessment of alpha2u-Globulin in the Rat Kidney upon Administration of CGA 293343 for 3 Months, DACO: 4.8
859916	2000, Immunohistochemical Assessment of alpha2u-Globulin in the Rat Kidney upon Administration of CGA 293343 for 12 Months, DACO: 4.8
859917	2000, Immunohistochemical Assessment of alpha2u-Globulin in the Rat Kidney upon Administration of CGA 293343 for 24 Months, DACO: 4.8

859918	2000, Immunohistochemical Assessment of alpha2u-Globulin in the Rat Kidney upon Administration of CGA 293343 for 28 Days, DACO: 4.8
859919	2000, Determination of Parameters Indicative for Oxidative Stress in Male Mice Following Subchronic Treatment for Up to 60 Days, DACO: 4.8
859920	2003, Determination of Selected Enzymes Known to be Involved in the Biosynthesis and Modulation of Glutathione in the Liver of Mice Following Subchronic Treatment for up to 60 Days, DACO: 4.8
859922	2003, CGA 293343 Tech.: Effects on Selected Biochemical Parameters in the Liver Following Dietary Administration to Female Rats for 1 and 10 Weeks, DACO: 4.8
859923	2003, Assessment of Hepatic Cell Proliferation and Apoptosis in Male Mice Upon Treatment with CGA 293343 tech. For up to Fifty Weeks, DACO: 4.8
859924	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): The Role of Nitric Oxide in the Development of Hepatotoxicity in Mice, DACO: 4.8
859925	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): Comparative Hepatotoxicity in Weanling and Adult Mice, DACO: 4.8
859926	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): Hepatotoxicity of Metabolites, DACO: 4.8
859927	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8
859928	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8
859929	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam): Assessment of Hepatic Cell Proliferation and Apoptosis in Female Rats Upon Treatment for Up to Fifty Weeks, DACO: 4.8
859930	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam): Assessment of Hepatic Cell Proliferation and Apoptosis in Female Rats Upon Treatment for Up to Fifty Weeks, DACO: 4.8
859931	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam): Assessment of Hepatic Cell Proliferation and Apoptosis in Female Rats Upon Treatment for Up to Fifty Weeks, DACO: 4.8
859932	2003, Thiamethoxam (CGA 293343 Tech.): Sublobular Assessment of Hepatic Cell Proliferation After 40 Weeks, DACO: 4.8
859933	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8
859934	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8
859935	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8

859937	2000, Pathology Working Group (PWG) Peer Review of the Testes from a Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study of CGA-293343 Technical, DACO: 4.8
1036606	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats, DACO: 4.5.12
1036607	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036608	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036609	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036610	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036611	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036612	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats. Response to September 18,2003 Clarifax, DACO: 4.5.12,4.5.14
1036613	2003, Motor Activity: Positive Control Study in Rat Pups., DACO: 4.8
1036614	2003, Dizocilpine and Mecamylamine: Positive Control Water Maze Study in Rats, DACO: 4.8
1036615	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12
1036617	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036618	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036619	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036620	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036621	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1063161	1999, CGA-293343 Technical: Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study (including Effects on Sperm Cell Parameters) Amendment 3 and 4 (MRID No. 44718707). Amendment No. 3 completed January 7, 1999, Amendment No. 4 completed July 26, 1999, DACO: 4.5.1
1178091	1996, an acute oral toxicity study of CGA 293343 tech in rats, DACO: 4.2.1
1178092	1996, an acute oral toxicity study of cga 293343 tech in mice, DACO: 4.2.1
1178093	1998, acute oral toxicity in the rat, DACO: 4.2.1
1178094	1996, an acute dermal toxicity study of cga 293343 tech in rats, final report, s. oda, completed may 23, 1996 [helix-thiamethoxam (CGA 293343);SUBN.#98-1541;submitted november 17, 1998;volume 1], DACO: 4.2.2
1178095	1996, CGA 293343 TECH.: acute inhalation toxicity study in rats, DACO: 4.2.3

1178096	1996, a primary eye irritation study of cga 293343 tech in rabbits, DACO: 4.2.4
1178097	1996, a primary skin irritation study of CGA 293343 tech in rabbits, final report, r. shibata, issued may 31, 1996 [helix-thiamethoxam (cga 293343);subn.#98-1541;submitted november 17, 1998;volume 1], DACO: 4.2.5
1178099	1995, skin sensitisation test in the guinea pig, maximisation test, DACO: 4.2.6
1178100	1996, 3-month range finding toxicity study in mice (administration in food), DACO: 4.3.1
1178101	1998, 3-month range finding toxicity study in mice (administration in food), DACO: 4.3.1
1178103	1996, 3-month oral toxicity study in rats (administration in food), DACO: 4.3.1
1178104	1996, 3-month subchronic dietary toxicity study in beagle dogs, DACO: 4.3.2
1178105	1998, 12-month chronic dietary toxicity study in beagle dogs, DACO: 4.3.2
1178113	1998, 18-month oncogenicity study in mice, final report-5 volumes,table of contents (and amendment no: 7 may 25, 1998), DACO: 4.4.3
1178114	1998, 18-month oncogenicity study in mice, final report-5 volumes,table of contents (and amendment no: 7 may 25, 1998), DACO: 4.4.3
1178115	1996, CGA 293343 technical: rat oral teratogenicity, DACO: 4.5.2
1178116	1995, CGA 293343 Technical: rangefinding rat oral teratogenicity, DACO: 4.5.2
1178117	1995, CGA 293343 Technical: rangefinding rat oral teratogenicity, DACO: 4.5.2
1178118	1996, CGA 293343 technical: rabbit oral teratogenicity, DACO: 4.5.3
1178119	1995, CGA 293343 technical: rangefinding rabbit oral teratogenicity, DACO: 4.5.3
1178120	1995, CGA 293343 technical: rangefinding rabbit oral teratogenicity, DACO: 4.5.3
1178121	1998, CGA 293343 technical: 24-month carcinogenicity and chronic toxicity study in rats, final report and table of contents, m. bachmann, july 27, 1998 [helix-thiamethoxam (CGA 293343) - insecticide;subn.#98-1541;submitted november 17, 1998;volumes 12-17], DACO: 4.4.4
1178122	1998, CGA 293343 technical: 24-month carcinogenicity and chronic toxicity study in rats, DACO: 4.4.4
1178123	1998, CGA 293343 technical: amendment to the final report - 24-month carcinogenicity and chronic toxicity study in rats, DACO: 4.4.4
1178124	1998, CGA 293343 technical: rat dietary two-generation reproduction study, DACO: 4.5.1
1178125	1998, CGA 293343 technical: rat dietary two-generation reproduction study, report and explanatory note regarding noels reported for the two-generation reproduction study in rats and effects on sperm cell parameters, DACO: 4.5.1
1178126	1998, CGA 293343 technical: rat dietary two-generation reproduction study, amendment no. 1 to summary effects on sperm cell parameters, DACO: 4.5.1

1178127	1995, CGA 293343 technical: rangefinding rat dietary reproduction study, DACO: 4.5.1
1178128	1998, CGA 293343: the metabolism of [thiazol-2-14C] and [oxadiazin-4-14C] CGA 293343 in the rat, DACO: 4.5.9
1178129	1998, CGA 293343: the metabolism of [thiazol-2-14C] and [oxadiazin-4-14C] CGA 293343 in the rat - amendment, DACO: 4.5.9
1178132	1998, CGA 293343: the metabolism of [thiazol-2-14C] CGA 293343 after multiple oral administration to mice, DACO: 4.5.9
1178133	1998, CGA 293343: 13 week dietary subchronic neurotoxicity study with CGA 293343 tech in rats, DACO: 4.5.11
1178134	1996, CGA 293343: neurotoxicity study of trimethyltin in rats, DACO: 4.5.11
1178135	1995, CGA 293343: 28-days range finding study in rats (administration in food), DACO: 4.8
1178136	1996, CGA 293343: 28-day repeated dose dermal toxicity study in the rat, DACO: 4.8
1178137	1994, CGA 293343: 28-day exploratory toxicity study in male rats (gavage), DACO: 4.8
1178139	1995, CGA 293343: assessment of replicative dna synthesis in the course of a 28-day oral (feeding) toxicity study in male rats, DACO: 4.8
1178140	1998, CGA 293343: effects on biochemical parameters in the liver following administration to male and female mice, DACO: 4.8
1178141	1998, CGA 293343: ASSESSMENT OF HEPATIC CELL PROLIFERATION IN MICE, DACO: 4.8
1178142	1998, CGA 293343: Characterization of CGA 293343 technical test substances used in toxicological studies contained in the submission, DACO: 4.8
1178143	1998, CGA 293343 technical: rat dietary two-generation reproduction study, amendment no. 2 to summary, DACO: 4.5.1
1178144	1995, CGA 293343: salmonella and escherichia/mammalian-microsome mutagenicity test, DACO: 4.5.4
1178145	1996, CGA 293343: gene mutation test with chinese hamster cells V79, DACO: 4.5.5
1178146	1996, CGA 293343: cytogenetic test on chinese hamster cells in vitro, DACO: 4.5.6
1178147	1995, CGA 293343: micronucleus test, mouse, (oecd conform), DACO: 4.5.7
1178148	0196, CGA 293343: autoradiographic dna repair test on rat hepatocytes in vitro, DACO: 4.5.8
1178149	1996, CGA 293343: absorption, distribution and excretion of [THIAZOL-2-14C] and [OXADIAZIN-4-14C] CGA 293343, DACO: 4.5.9
1178154	1996, CGA 293343: 28-day range finding toxicity study in beagle dogs, DACO: 4.8
1178165	1997, CGA 293343: acute neurotoxicity study of orally administered CGA 293343 tech in rats, DACO: 4.5.10,4.8

1180519	2006, Thiamethoxam: Response to Request for Additional Information on Cancer Mode of Action in Mice, DACO: 4.8
1188411	1999, salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test, e. deparade, completed october 21, 1999 (1170-99) [thiamethoxam technical;subn.#98-1541;submitted december 8, 1999;volume 40], DACO: 4.5.4
1188412	1999, liver tumor formation in mice by thiamethoxam (CGA-293343) - implications for human risk assessment, final report, appendix 1-3, histopathology peer review and pathology working group (pwg) review of proliferative liver lesions in an 18-month oncogenicity study in mice CGA-2983343 technical, statistical report and histochemical assessment of hepatic apoptosis upon treatment of male mice with CGA 293343 tech. (thiamethoxam) for up to 9 months, e. weber et al, completed december 7, 1999 (1199-99;140-087;CB99/57) [thiamethoxam technical;subn.#98-1541;submitted december 8, 1999;volume 40], DACO: 4.8
1996080	1999, Study 942121 / CGA 293343 tech.: two-generation reproduction study in rats Comment on the occurrence of tubular atrophy in testes in F1 animals and comparison of incidences with historical control data and other studies performed with CGA 293343 tech., DACO: 4.5.1
1997353	1999, Novartis Crop Protection Study 942121. A two generation reproduction study in rats. A histopathological review of testes and expert opinion, DACO: 4.5.1
2071414	2010, Cyantraniliprole/Thiamethoxam WG (A16901B) Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure), DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1
2071415	2010, Cyantraniliprole/Thiamethoxam WG (A16901B) - Acute Dermal Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.6.2,IIIA 7.1.2
2071416	2010, Cyantraniliprole/Thiamethoxam WG (A16901B) - Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-Only) in the Rat, DACO: 4.6.3,IIIA 7.1.3
2071417	2010, Cyantraniliprole/Thiamethoxam WG (A16901B) - Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.5,IIIA 7.1.4
2071418	2010, Cyantraniliprole/Thiamethoxam WG (A16901B) Acute Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4,IIIA 7.1.5
2071419	2010, Cyantraniliprole/Thiamethoxam WG (A16901B) - Skin Sensitization in Guinea Pigs by the Buehler Method (3 Induction), DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6

3.0 Environnement

Veuillez vous reporter aux documents PRVD2017-24, PSRD2018-02, et ERC2007-01. De plus, les renseignements suivants ont été utilisés.

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1529718 and 1552169	2007, CGA 355190: n-Octanol / Water Partition Coefficient. DACO: 8.2.1
1522174 and 1529722	CGA 293343: Analytical Method for the Determination of CGA 293343 and its Degradates CGA 322704, CGA 355190, CGA 353042 NOA 404617 and NOA 407475 in Soil by High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection Including Validation Data. DACO: 8.2.2.1
1552175 and 1529723	CGA-293343: Environmental Chemistry Method Independent Laboratory Validation: Novartis Method No. AG-679. DACO: 8.2.2.1
1552170 and 1529719	CGA 293343: Determination of CGA 293343 and CGA 322704 by HPLC - Plant Material Soil. DACO: 8.2.2.1
1552173 and 1529720	Validation of REM 179.03: Summary of Results of Fortified Specimens of Representative Plant Materials and Soil Analyzed According to REM 179.03. DACO: 8.2.2.3
1552176 and 1529724	Determination of CGA 293343 and CGA 322704 by HPLC - Potable Water and Surface Water. DACO: 8.2.2.3
1552177 and 1529725	Validation of Method REM 179.05 for Use With Surface Water - Validation by Analysis of Fortified Fortified Specimens and Determination of Recoveries
1552178 and 1529726	Validation of Method REM 179.05 - Validation By Analysis of Fortified Fortified Specimens and Determination of Recoveries (Potable Water). DACO: 8.2.2.3
1552179 and 1529727	Residue Analytical Method for the Determination of the Thiamethoxam Metabolites NOA-459602 and SYN-501406 in Water. DACO: 8.2.2.3

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2071612	2011, Mainspring - Document MIII Section 7 (Ornamentals) - Efficacy Data and Information - Canada, DACO: 10.2.1,10.2.3.2,12.7,Document M
2102322	2011, Mainspring: Response to the PMRA Completeness Check -Efficacy, DACO: 10.2.3.4,IIIA 6.1.3

B. AUTRES RENSEIGNEMENTS PRIS EN COMPTE

i) Renseignements publiés

Environnement

Veuillez vous reporter aux documents PRVD2017-24 et PSRD2018-02.

ii) Renseignements inédits

Environnement

Veuillez vous reporter aux documents PRVD2017-24 et PSRD2018-02.